

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**

**Dissertação de Mestrado**

**ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANOMETÁLICOS A SAIS DE  
CETENIMÍNIO – SÍNTESE DE CETONAS MEDIANTE ATIVAÇÃO  
DE AMIDAS**

**Lucas Loss Baldassari**

**Porto Alegre, Janeiro de 2016.**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

Lucas Loss Baldassari

**ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANOMETÁLICOS A SAIS DE  
CETENIMÍNIO – SÍNTESE DE CETONAS MEDIANTE ATIVAÇÃO  
DE AMIDAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtké  
Orientador

Porto Alegre, Janeiro de 2016

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2014 e Janeiro de 2016, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtkke. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**

Profa. Dra. Angélica Venturini Moro

Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

Lucas Loss Baldassari

*Dedico este trabalho aos meus pais Fernando e  
lonete, por todo apoio, amor e motivação para seguir em  
frente em busca de meus sonhos.*

*Sem vocês nada disso seria possível.*

## AGRADECIMENTOS

*Ao professor Diogo pela excelente orientação nestes dois anos de mestrado, muito obrigado por tudo, por toda atenção, paciência, amizade, ensinamentos e por acreditar em mim! Fica aqui a minha amizade, gratidão e admiração.*

*Ao professor Nuno Maulide, que faz parte deste projeto e que me ajudou muito durante todo este período com diversos ensinamentos, muito obrigado.*

*A profa. Angélica por sempre estar disposta a ensinar e ajudar. Muito obrigado por aceitar ser minha banca e pelas diversas contribuições que foram feitas no meu trabalho e para o meu crescimento profissional.*

*Ao prof. Paulo Schneider por toda ajuda, amizade e ensinamentos. Obrigado também por todos os conselhos e ótimas conversas!*

*Ao prof. Ronaldo Pilli por aceitar ser minha banca e pelas diversas contribuições com o meu trabalho.*

*Ao prof. Francisco pela execução dos estudos espectroscópicos e por todos os ensinamentos e boas conversas!*

*Ao prof. Gunter pela orientação no estágio docente. Muito obrigado pelas dicas e contribuições na confecção das minhas aulas.*

*A Jessie por toda ajuda e contribuições com a minha dissertação. Muito obrigado por todas as correções, ensinamentos e por sempre estar disposta a me auxiliar!*

*Aos meus colegas e amigos do Lab 302, Daniel, Baiano, Mari, Carol, Pedro Vontobel, Cassiana, Helena, Ricardo, Luana, Bruna, Nataly, Victória, Rodrigo, Maira, Laíse e Marálsa. Um agradecimento especial a Maila por todo auxílio e dedicação em todas as reações nas quais me ajudou.*

*Ao Ricardo pela paciência em me ensinar quando comecei a iniciação científica, pela amizade e pelas dicas com a apresentação dos espectros!*

*Aos meus amigos Pedro Horn, Roger Braun e Douglas Paixão por tornarem meus dias muito mais engraçados e por serem meus eternos fregueses no FIFA.*

*As minhas "Best friends" Duda e Andressa pelas conversas, conselhos e ajuda em todos momentos que precisei! Vocês fazem parte dessa conquista!*

*Agradeço a toda minha família por estarem sempre comigo em todos os momentos. Obrigado por serem exatamente como são, incríveis. Amo vocês.*

*Aos meus bons amigos da UFRGS, da Parsa e da NW.*

*A Rafaela que sempre me apoiou e ajudou em todos momentos da minha graduação e mestrado!*

*Aos meus grandes amigos Gustavo, Leo, Tefo, Augusto, Raony, Sidi e Ítalo. Obrigado pela amizade e companheirismo de todos esses anos!*

*Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.*

*A todos funcionários da UFRGS que facilitaram e auxiliaram de alguma maneira a execução desse trabalho.*

*A Deus, por sempre estar comigo!*

*A minha namorada Márcia que sem dúvida foi à pessoa que mais me acompanhou no período final. Obrigado por todo amor, carinho, compreensão e paciência. Obrigado também por sempre acreditar nos meus planos e me encorajar a seguir em frente! Te amo!*

*“Nos campos da observação, o acaso favorece apenas as mentes preparadas.”*

*Louis Pasteur*

# SUMÁRIO

<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>x</b>
<b>Lista de Esquemas.....</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de Tabelas.....</b>	<b>xiv</b>
<b>Lista de Abreviaturas e Siglas.....</b>	<b>xv</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>xvii</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>xix</b>
<b>Capítulo 1: Introdução e Objetivos.....</b>	<b>1</b>
1.1 Introdução.....	2
1.2 Objetivos.....	7
<b>Capítulo 2: Revisão da Literatura.....</b>	<b>8</b>
2.1 Compostos com duplas ligações sequenciais.....	9
2.2 Características Gerais dos Sais de Cetenimínio.....	10
2.3 Formação dos Sais de Cetenimínio.....	13
2.4 Comprovação estrutural via análises de RMN e Raios X.....	15
2.5 Reações de cicloadição [2+2] entre sais de cetenimínio e compostos insaturados.....	17
2.6 Avanços Recentes na Química dos Sais de Cetenimínio.....	29
2.7 Reagentes Organometálicos.....	40
<b>Capítulo 3: Apresentação e Discussão dos Resultados.....</b>	<b>47</b>
3. Apresentação e Discussão dos Resultados.....	48
3.1 Síntese de amidas a partir dos correspondentes cloretos ácidos.....	48
3.2 Reações entre sais de cetenimínio e reagentes organozinco.....	51
3.3 Reações entre sais de cetenimínio e reagentes de Grignard.....	66
3.4 Perspectivas e novos aspectos a serem desenvolvidos.....	75
<b>Capítulo 4: Conclusões.....</b>	<b>77</b>
4. Conclusões.....	78
<b>Capítulo 5: Parte Experimental.....</b>	<b>79</b>
5.1 Materiais e Métodos.....	80
5.2 Procedimento geral para a síntese de amidas a partir de cloretos ácidos..	81
5.3 Procedimento geral para a geração de reagentes de Grignard.....	83



5.4 Procedimento geral para a reação de sais de cetenimínio com reagentes de Grignard.....	84
5.5 Estudos Espectroscópicos - Reações em tubos de RMN.....	89
<b>Capítulo 6: Referências Bibliográficas.....</b>	<b>91</b>
<b>Capítulo 7: Espectros Seleccionados.....</b>	<b>97</b>

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Múltipla reatividade apresentada pelos compostos carbonílicos. ....	3
<b>Figura 2.</b> Reatividade relativa de compostos carbonílicos frente a nucleófilos. ....	3
<b>Figura 3.</b> Estruturas de ressonância da função orgânica amida. ....	4
<b>Figura 4.</b> Estrutura de diversos compostos cumulenos. ....	9
<b>Figura 5.</b> Estrutura básica dos compostos cumulenos. ....	9
<b>Figura 6.</b> Reatividade comparativa entre cumulenos e compostos insaturados.....	10
<b>Figura 7.</b> Estruturas de ressonância dos sais de cetenimínio.....	10
<b>Figura 8.</b> RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) da reação de ativação de amidas terciárias com anidrido trifílico e piridina. ....	16
<b>Figura 9.</b> Sal de Cetenimínio usado para análise de raios-X.....	17
<b>Figura 10.</b> Orbitais de Fronteira HOMO e LUMO de alcenos e cetenimínios.....	18
<b>Figura 11.</b> Produtos obtidos através da reação de sais de cetenimínio com iminas após a etapa de hidrólise. ....	22
<b>Figura 12.</b> Conjunto de sais de cetenimínio diastereoisoméricos formados na reação. ....	27
<b>Figura 13.</b> Estrutura das moléculas marinoquinolina C e apíliosamina A.....	39
<b>Figura 14.</b> Aumento da diferença de eletronegatividade da ligação C-M.....	40
<b>Figura 15.</b> Diferentes amidas utilizadas na formação de cetonas.....	46
<b>Figura 16.</b> Espectro da RMN de <sup>1</sup> H a 300 MHz em CDCl <sub>3</sub> da amida <b>3a</b> . ....	49
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C a 75 MHz em CDCl <sub>3</sub> da amida <b>3a</b> . ....	50
<b>Figura 18.</b> Mudança estrutural de um composto R <sub>2</sub> Zn pela complexação de um ligante quiral.....	53
<b>Figura 19.</b> Espectros do material de partida (a) e do bruto da reação entre o cátion cetenimínio <b>3a'</b> e dietilzinco (b).....	54
<b>Figura 20.</b> Conjunto de espectros de RMN- <sup>1</sup> H obtidos nos estudos para a amida <b>2a</b> . 57	
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H, 300 MHz, da reação de ativação da amida <b>2a</b> .....	58
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H, 300 MHz, da reação de ativação da amida <b>1a</b> .....	60
<b>Figura 23.</b> Espectros do material de partida com a base (a), e (b) da reação de ativação da amida <b>4a</b> com 2,6-lutidina e Tf <sub>2</sub> O.....	62
<b>Figura 24.</b> Conjunto de espectros de RMN de <sup>1</sup> H da reação de ativação da amida <b>4a</b> . ....	63
<b>Figura 25.</b> Interconversão entre os precursores dos sais de cetenimínios <b>4e</b> e <b>4f</b> . ....	64
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H, 300 MHz, da reação entre os isômeros <b>4e</b> e <b>4f</b> com Et <sub>2</sub> Zn.....	65
<b>Figura 27.</b> Deslocamento químico e multiplicidade dos H <sub>α</sub> da amida <b>5a</b> e da cetona <b>5c</b> . ....	73
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H, 300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , do produto bruto de reação após uma hora da extração. ....	73
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H, 300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , do produto bruto de reação após sete dias da extração.....	74
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H a 500 MHz em CDCl <sub>3</sub> da amida <b>1a</b> . ....	99
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C a 100 MHz em CDCl <sub>3</sub> da amida <b>1a</b> . ....	99
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H a 400 MHz em CDCl <sub>3</sub> da amida <b>2a</b> . ....	100
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C a 100 MHz em CDCl <sub>3</sub> da amida <b>2a</b> . ....	100
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H a 300 MHz em CDCl <sub>3</sub> da amida <b>3a</b> . ....	101

<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ da amida <b>3a</b> .....	101
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 300 MHz em $\text{CDCl}_3$ da amida <b>4a</b> .....	102
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 75 MHz em $\text{CDCl}_3$ da amida <b>4a</b> .....	102
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 300 MHz em $\text{CDCl}_3$ da amida <b>5a</b> .....	103
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 75 MHz em $\text{CDCl}_3$ da amida <b>5a</b> .....	103
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 300 MHz em $\text{CDCl}_3$ da amida <b>6a</b> .....	104
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 75 MHz em $\text{CDCl}_3$ da amida <b>6a</b> .....	104
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 300 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>1c</b> .....	105
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 75 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>1c</b> .....	105
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 300 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>2c</b> .....	106
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 75 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>2c</b> .....	106
<b>Figura 46.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 300 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>3c</b> .....	107
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>3c</b> .....	107
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 300 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>4c</b> .....	108
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 75 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>4c</b> .....	108
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 300 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>5c</b> .....	109
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 75 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>5c</b> .....	109
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 300 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>6c</b> .....	110
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 75 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>6c</b> .....	110
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>7c</b> .....	111
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>7c</b> .....	111
<b>Figura 56.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>8c</b> .....	112
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>8c</b> .....	112
<b>Figura 58.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>9c</b> .....	113
<b>Figura 59.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>9c</b> .....	113
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>10c</b> .....	114
<b>Figura 61.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>10c</b> .....	114
<b>Figura 62.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>11c</b> .....	115
<b>Figura 63.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (APT) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ da cetona <b>11c</b> .....	115

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Estratégia de Weinreb para a síntese de cetonas.....	4
<b>Esquema 2.</b> Formação de cetonas mediante ativação eletrofílica de amidas secundárias.....	5
<b>Esquema 3.</b> Formação de aminas terciárias mediante ativação eletrofílica de amidas terciárias.....	5
<b>Esquema 4.</b> Formação de ésteres a partir de amidas terciárias mediante catálise de níquel.....	6
<b>Esquema 5.</b> Metodologia que ainda necessita de desenvolvimento para a obtenção de cetonas.....	6
<b>Esquema 6.</b> Formação de cetonas mediante ativação eletrofílica de amidas terciárias.....	7
<b>Esquema 7.</b> Obtenção de difenilceteno a partir da reação entre cloreto de $\alpha$ -clorodifenilacetila e zinco.....	9
<b>Esquema 8.</b> Primeiras reações nas quais os sais de cetenímínios foram utilizados... 11	11

<b>Esquema 9.</b> Reações de cicloadição [2+2] envolvendo cetenimínios e compostos insaturados. ....	12
<b>Esquema 10.</b> Transformação de inamidas e inaminas em sais de cetenimínio via protonação da ligação tripla. ....	13
<b>Esquema 11.</b> Obtenção de Cetenimínios através da alquilação de ceteniminas. ....	13
<b>Esquema 12.</b> Transformação de amidas terciárias em sais de cetenimínio. ....	14
<b>Esquema 13.</b> Mecanismo para a formação dos sais de cetenimínio. ....	15
<b>Esquema 14.</b> Reação de ativação de amidas terciárias com anidrido tríflico e piridina. ....	16
<b>Esquema 15.</b> Mecanismo catiônico para a formação de produtos via cicloadição [2+2]. ....	18
<b>Esquema 16.</b> Reação entre sais de cetenimínio e alcenos para obtenção de diferentes ciclobutanonas. ....	19
<b>Esquema 17.</b> Cicloadição [2+2] entre inamidas e enonas. ....	20
<b>Esquema 18.</b> Formação de ciclobutenonas mediante reação entre alcinos e sais de cetenimínio. ....	21
<b>Esquema 19.</b> Síntese de cicloexenos fundidos a ciclobutanonas. ....	21
<b>Esquema 20.</b> Reação entre sais de cetenimínio e iminas para formação de heterociclos nitrogenados. ....	22
<b>Esquema 21.</b> Estratégia para a formação de anéis condensados mediante utilização de sais de cetenimínio. ....	23
<b>Esquema 22.</b> Eficácia de cetenimínios para a formação de anéis condensados frente a cetenos. ....	23
<b>Esquema 23.</b> Produtos sintetizados através de reações de cicloadição intramolecular. ....	24
<b>Esquema 24.</b> Obtenção de heterociclos fundidos via ciclização intramolecular de alcoxicetenimínios. ....	24
<b>Esquema 25.</b> Possibilidade de formação de sais de cetenimínio quirais através da incorporação de um substituinte na pirrolidina. ....	25
<b>Esquema 26.</b> Ciclobutanona enantioenriquecida obtida através da cicloadição entre olefinas e sais de cetenimínio quiral. ....	25
<b>Esquema 27.</b> Rota sintética para a obtenção de $\varphi$ -Lactonas. ....	26
<b>Esquema 28.</b> Tentativas iniciais para a reação de cicloadição [2+2] assimétrica intramolecular. ....	27
<b>Esquema 29.</b> Resultados para as reações assimétricas intramoleculares de cicloadição [2+2] com substituintes quirais em diferentes posições na pirrolidina. ....	28
<b>Esquema 30.</b> Estratégia utilizada na síntese da classe de moléculas das prostaglandinas. ....	28
<b>Esquema 31.</b> Tentativas de cicloadição intramolecular não conduziram ao produto de interesse. ....	29
<b>Esquema 32.</b> Obtenção de lactonas $\alpha$ -substituídas. ....	30
<b>Esquema 33.</b> Obtenção de lactonas $\alpha$ -substituídas através de rearranjo [3,3] sigmatrópico. ....	30
<b>Esquema 34.</b> Escopo de moléculas obtidas através do método desenvolvido. ....	31
<b>Esquema 35.</b> Estratégia para obtenção de amidas funcionalizadas. ....	31
<b>Esquema 36.</b> Estratégia para a formação de carbonos quaternários na posição $\alpha$ -carbonila de amidas. ....	32

<b>Esquema 37.</b> Estratégia utilizada na obtenção de compostos carbonílicos enantiomericamente enriquecidos. ....	33
<b>Esquema 38.</b> $\alpha$ -Alilação assimétrica de amidas para a formação de produtos enantioenriquecidos. ....	33
<b>Esquema 39.</b> Comparação entre a alquilação de Myers e a alquilação via ativação de amidas. ....	34
<b>Esquema 40.</b> Síntese de lactonas $\alpha$ -ariladas. ....	35
<b>Esquema 41.</b> Mecanismo geral da reação de $\alpha$ -arilação de amidas mediante o uso de sulfóxidos. ....	36
<b>Esquema 42.</b> Síntese de amidas $\alpha$ -ariladas através da reação entre amidas e sulfóxidos. ....	36
<b>Esquema 43.</b> Síntese de amidas $\alpha$ -ariladas através da reação entre inamidas e sulfóxidos. ....	37
<b>Esquema 44.</b> Variação do nucleófilo nas reações de $\alpha$ -arilação de inamidas. ....	37
<b>Esquema 45.</b> Reação de ciclização em cascata envolvendo intermediário cetenimínio. ....	38
<b>Esquema 46.</b> Dupla policiclização a partir de Bis-Inamidas. ....	38
<b>Esquema 47.</b> Proposta mecanística para a formação dos produtos de interesse. ....	39
<b>Esquema 48.</b> Formação de alcoóis mediante reação entre compostos carbonílicos e reagentes de Grignard. ....	41
<b>Esquema 49.</b> Inserção do Mg metálico na ligação C-X mais fraca. ....	41
<b>Esquema 50.</b> Primeira reação de adição enantiosseletiva de um composto diorganozinco. ....	42
<b>Esquema 51.</b> Adição enantiosseletiva de $\text{Ph}_2\text{Zn}$ proposta por Fu. ....	43
<b>Esquema 52.</b> Arilação com alta enantiosseletividade proposta por Pu. ....	43
<b>Esquema 53.</b> Metodologia proposta por Bolm e colaboradores utilizando ácidos borônicos. ....	44
<b>Esquema 54.</b> Mecanismo proposto para a troca B-Zn. ....	45
<b>Esquema 55.</b> Estratégia de Huang para a formação de cetonas. ....	46
<b>Esquema 56.</b> Propostas para verificação dos problemas na reação entre sais de cetenimínio e reagentes organozinco. ....	55
<b>Esquema 57.</b> Condições reacionais utilizadas no primeiro estudo de RMN. ....	56
<b>Esquema 58.</b> Estudo de RMN feito através da adição sequencial dos reagentes 2-Ipy e $\text{Tf}_2\text{O}$ . ....	56
<b>Esquema 59.</b> Formação do composto <b>2d</b> através da reação re ativação da amida <b>2a</b> . ....	57
<b>Esquema 60.</b> Condições reacionais utilizadas no segundo estudo de RMN. ....	59
<b>Esquema 61.</b> Reação de ativação da amida <b>1a</b> com 2,6-lutidina e $\text{Tf}_2\text{O}$ . ....	59
<b>Esquema 62.</b> Condições reacionais utilizadas no terceiro estudo de RMN. ....	61
<b>Esquema 63.</b> Reação de formação dos precursores de cetenimínios <b>4e</b> e <b>4f</b> . ....	61
<b>Esquema 64.</b> Reação entre a amida <b>4a</b> com dietilzinco. ....	64
<b>Esquema 65.</b> Reação entre a amida <b>5a</b> e o reagente de Grignard $\text{BnMgCl}$ . ....	67
<b>Esquema 66.</b> Obtenção da cetona <b>2c</b> mediante reação do intermediário <b>2a'</b> com $\text{PhMgBr}$ . ....	67
<b>Esquema 67.</b> Reação entre a amida <b>2a</b> e o reagente $\text{PhMgBr}$ . ....	67
<b>Esquema 68.</b> Variação dos reagentes de Grignard utilizados na reação com as amidas <b>1a</b> e <b>5a</b> . ....	72

<b>Esquema 69.</b> Mecanismo da reação aldólica que é possivelmente responsável pela perda do produto. ....	72
<b>Esquema 70.</b> Dupla funcionalização de sais de cetenímínio. ....	75
<b>Esquema 71.</b> Utilização de sais de cetenímínio em reações quimiosseletivas. ....	75
<b>Esquema 72.</b> Reações entre sais de cetenímínios derivados de amidas com reagentes organozinco. ....	76

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Síntese assimétrica de ciclobutanonas e $\delta$ -lactonas. ....	26
<b>Tabela 2.</b> Produtos formados através da reação do imínio-éter <b>D</b> com diferentes nucleófilos. ....	32
<b>Tabela 3.</b> Resultados obtidos na síntese das amidas <b>1a</b> – <b>6a</b> . ....	48
<b>Tabela 4.</b> Estudo das condições iniciais para a formação da cetona <b>3b</b> . ....	51
<b>Tabela 5.</b> Estudo das condições iniciais para a formação da cetona <b>2b</b> . ....	52
<b>Tabela 6.</b> Estudo das condições iniciais para a formação da cetona <b>2c</b> . ....	55
<b>Tabela 7.</b> Reações entre cátions cetenímínios e EtMgBr. ....	66
<b>Tabela 8.</b> Otimização das condições reacionais para obtenção de cetonas via ativação de amidas. ....	68
<b>Tabela 9.</b> Variação das amidas utilizadas na reação com PhMgBr. ....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Boc	<i>t</i> -butiloxicarbonil
Colidina	2,4,6-trimetilpiridina
C <sub>q</sub>	Carbono quaternário
Cy	Cicloexila
d	Dubleto
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Dubleto de dubletos
DFT	Teoria da Densidade Funcional
DMF	Dimetilformamida
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina
ee	Excesso enantiomérico
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LDA	di-isopropilamideto de lítio
m	Multiplete
Mbs	<i>p</i> -metoxibenzenosulfonil
<i>m</i> CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
Naph	Naftaleno
nt	Noneto
ppm	Parte por milhão
q	Quarteto
qt	Quinteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singleto
t	Triplete

THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
$\delta$	Deslocamento químico
$\mu\text{W}$	Micro-ondas



## RESUMO

**Título:** Adição de reagentes organometálicos a sais de cetenimínio – Síntese de cetonas mediante ativação de amidas

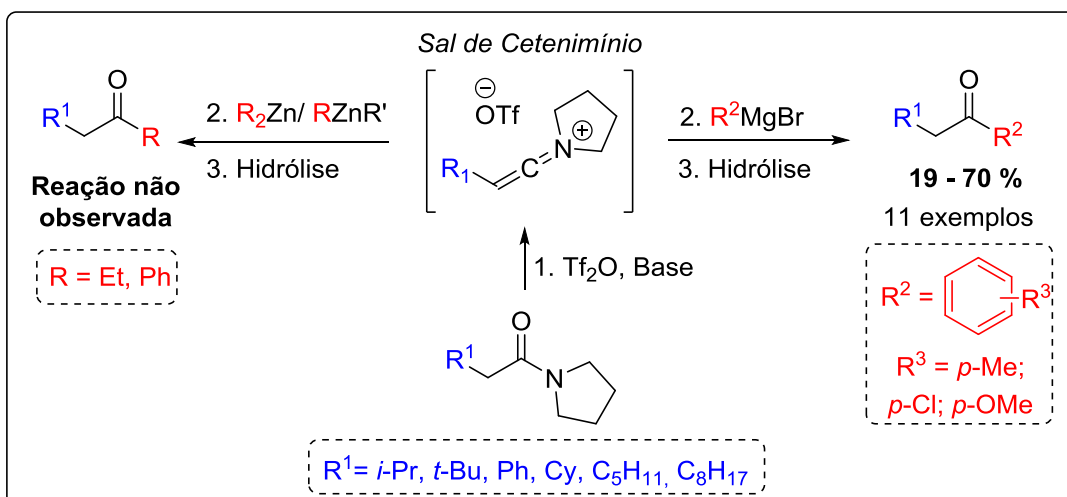
**Autor:** Lucas Loss Baldassari

**Orientador:** Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

Devido a sua múltipla reatividade, cetonas são possivelmente a classe mais versátil de moléculas para a formação de ligações C-C na Química Orgânica. Além disso, cetonas são amplamente encontradas em muitos compostos bioativos e fármacos.

Conseqüentemente, embora muitos métodos para a síntese de cetonas já tenham sido desenvolvidos, ainda existe um grande apelo para a elaboração de novas metodologias. Dentre os métodos para a síntese de cetonas, aqueles baseados na adição de reagentes organometálicos a compostos derivados de ácidos carboxílicos estão entre os mais populares na literatura. No entanto, para os derivados de ácidos carboxílicos que apresentam baixa reatividade, como por exemplo as amidas, existem poucas estratégias que conseguem evitar a dupla adição dos compostos organometálicos, e por conseqüência a formação de alcoóis terciários.

Nesse contexto, o presente trabalho busca proporcionar uma alternativa para preencher essa lacuna existente na literatura, através do desenvolvimento de uma metodologia para a transformação direta de amidas terciárias em cetonas, mediante a reação entre sais de cetenimínio e reagentes de Grignard. Para isso diferentes amidas terciárias foram empregadas em reações com anidrido tríflico para a formação dos correspondentes cetenimínios, na presença de bases derivadas da piridina. A seguir, sobre esses intermediários bastante reativos foram adicionados reagentes de Grignard ou organozinco, sendo esta etapa seguida por hidrólise em meio básico. A adição de haletos de aril-magnésio levou a formação das cetonas de interesse em rendimentos de 19-70% após purificação por cromatografia em coluna. No entanto, a adição de organozinco não se mostrou eficiente, não sendo possível a obtenção das cetonas de interesse.



## ABSTRACT

**Title:** Addition of organometallic reagents to keteniminium salts –  
Ketone synthesis through amide activation

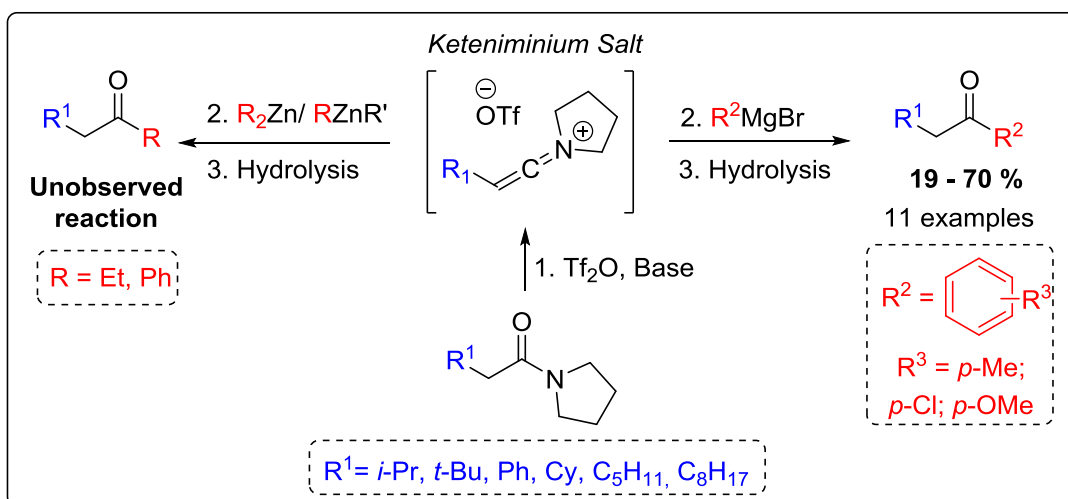
**Author:** Lucas Loss Baldassari

**Advisor:** Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

Due to their multiple reactivities, ketones are perhaps the most versatile class of molecules for C-C bond formation in organic chemistry. In addition, ketones are widely found in many bioactive compounds and drugs.

Consequently, although many methods for the synthesis of ketones have already been developed, there is still a great appeal for the development of new methodologies. Among the methods for ketone synthesis, those based on the addition of organometallic reagents to carboxylic acid derivatives are among the most popular in the literature. However, for the derivatives of carboxylic acids which show low reactivity, such as amides, there are few strategies that can avoid double addition of the organometallic reagents, and thus the formation of tertiary alcohols.

In this context, this work seeks to provide an alternative to fill this gap in the literature, through the development of a methodology for the direct transformation of tertiary amides to ketones, by the reaction between keteniminium salts and Grignard reagents. For this purpose, different tertiary amides were employed in reactions with triflic anhydride to form the corresponding keteniminium in presence of bases derived from pyridine. Next, to these very reactive intermediates was added organozinc or Grignard reagent, being this step followed by hydrolysis under basic conditions. The addition of aryl magnesium halides led to the formation of the ketones of interest in 19-70% yield, after purification by column chromatography. However, the addition of organozinc reagents was not efficient, not being possible to obtain the ketone of interest.



---

# **Capítulo 1**

## *Introdução e Objetivos*

---

## 1.1 INTRODUÇÃO

A busca por metodologias sintéticas quimiosseletivas continua recebendo uma atenção especial em Síntese Orgânica. O apelo pela procura dessas novas estratégias deve-se pela contínua busca em evitar o acúmulo de etapas desnecessárias e o uso de grupos protetores que aumentam o tempo de síntese e reduzem o rendimento global de diversas rotas na síntese total de produtos naturais e agentes farmacêuticos.<sup>1,2,3</sup>

Dessa forma, o desenvolvimento de métodos que proporcionam uma transformação química seletiva a um grupo funcional específico continua sendo foco de muitas pesquisas e publicações recentes.<sup>4</sup>

Nesse contexto, os compostos carbonílicos apresentam grande relevância, uma vez que uma ampla quantidade de moléculas bioativas contêm carbonilas em sua estrutura, além de ser um grupo funcional extremamente versátil para elaboração posterior da molécula que as contém.<sup>5</sup>

Os compostos carbonílicos apresentam múltipla reatividade, podendo comportar-se como eletrófilos, devido a presença de dipolo na ligação do carbono com oxigênio, e sendo assim reagem com nucleófilos em reações de adição ou substituição nucleofílica na carbonila. Por outro lado, a reação dessas substâncias com bases conduz a abstração do H $\alpha$ , levando a formação de um enolato. A terceira característica química comum a essas espécies é a presença de pares de elétrons não compartilhados no heteroátomo, que lhes confere caráter básico. A protonação ou coordenação com ácidos de Lewis é uma etapa comum na ativação desses compostos para reações de adição nucleofílica (**Figura 1**).<sup>6</sup>

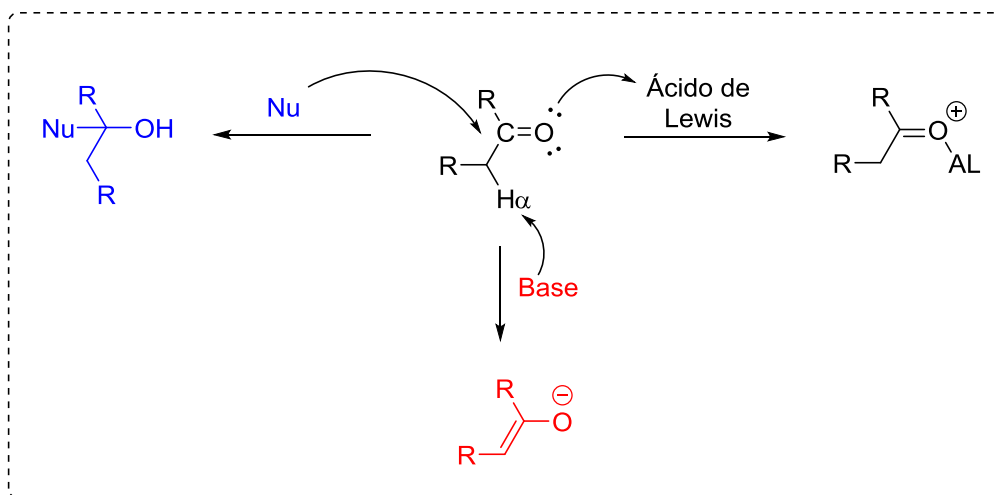
<sup>1</sup> Trost, B. M. *Science* **1983**, 219, 245.

<sup>2</sup> Young, I. S.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2009**, 1, 193.

<sup>3</sup> Trost, B. M.; Dong, G. B. *Nature* **2008**, 456, 485.

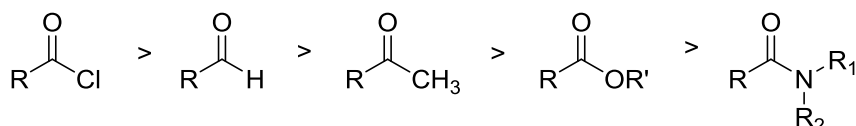
<sup>4</sup> (a) Afagh, N. A.; Yudin, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 262. (b) Peng, B.; Geerdink, D.; Farés, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5462. (c) Xiao, J. K.; Wang, A. E.; Huang, Y. H.; Huang, P. Q. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 130.

<sup>5</sup> (a) Kraus, G. A.; Liu, F. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8235. (b) Oeljeklaus, J.; Kaschani, F.; Kaiser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1368.



**Figura 1.** Múltipla reatividade apresentada pelos compostos carbonílicos.

Tais compostos frequentemente são agrupados em dois tipos de classes: os derivados de ácidos carboxílicos, como os cloretos ácidos, anidridos, ésteres e amidas, e os aldeídos e cetonas. De modo geral, pode-se estabelecer uma ordem de reatividade para todos os compostos carbonílicos frente a nucleófilos, na qual os cloretos ácidos são os mais reativos e as amidas os menos reativos (**Figura 2**).<sup>6</sup>

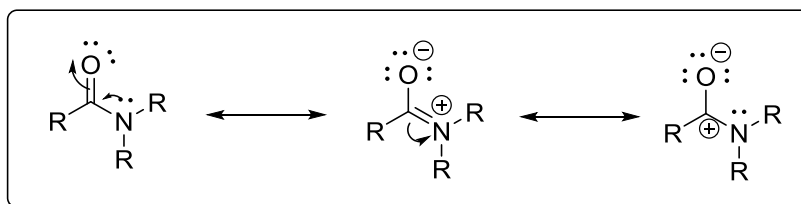


**Figura 2.** Reatividade relativa de compostos carbonílicos frente a nucleófilos.

Como consequência da baixa reatividade das amidas, o que pode ser explicado pela deslocalização eletrônica do par de elétrons do nitrogênio com o carbono carbonílico<sup>7</sup> (**Figura 3**), existem algumas limitações quando essa função orgânica reage com reagentes organometálicos. Tais restrições estão ligadas principalmente a processos quimiosseletivos e na obtenção de compostos carbonílicos de menor estágio de oxidação, como por exemplo as cetonas. Sendo assim, diversas metodologias foram e estão sendo desenvolvidas para facilitar a transformação química dessa função orgânica na presença de outras mais reativas, como ésteres e cetonas, em condições brandas de reação.

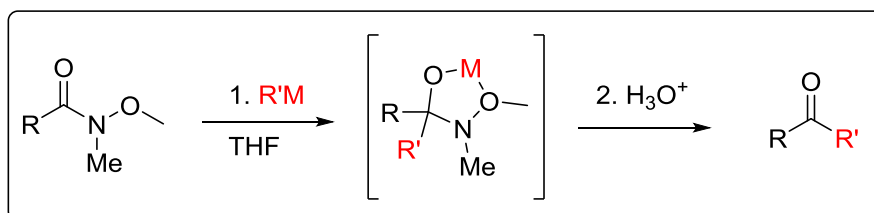
<sup>6</sup> Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*, Bookman, **2006**, p 249.

<sup>7</sup> Ruider, S. A.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13856.



**Figura 3.** Estruturas de ressonância da função orgânica amida.

Na literatura encontram-se diversos trabalhos envolvendo a química de ativação de amidas, dentre os quais um dos mais populares é o método desenvolvido por Weinreb em 1981, que emprega o uso de *N*-metóxi-*N*-metilamidas e excesso de reagentes organometálicos para a obtenção de cetonas.<sup>8</sup> Nesse caso, ocorre a formação de um complexo quelato estável, que somente é desfeito com a hidrólise ácida da reação, evitando assim a adição de um novo equivalente do reagente organometálico (**Esquema 1**).



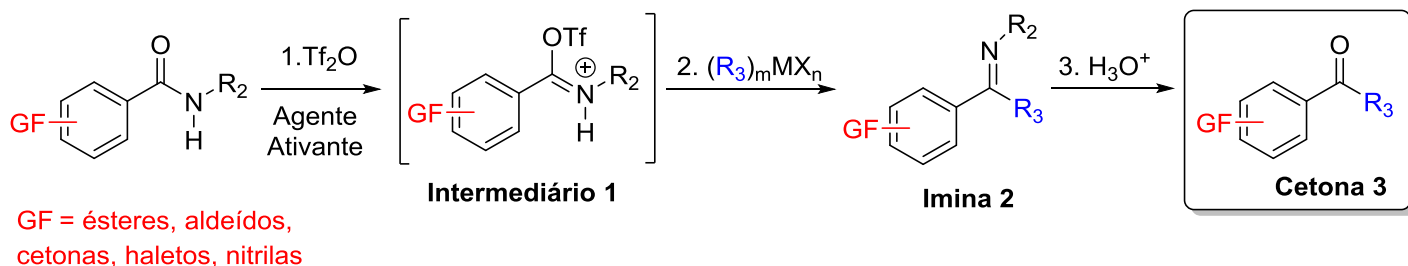
**Esquema 1.** Estratégia de Weinreb para a síntese de cetonas.

Charette e colaboradores desenvolveram um método quimiosseletivo para a transformação de amidas secundárias em cetonas.<sup>9</sup> A ideia baseia-se na ativação eletrofílica desses compostos mediante o uso de anidrido triflico para a formação do imínio-*O*-triflato intermediário **1**, que é altamente reativo e sofre a adição preferencial de reagentes de Grignard e organozinco frente a outras funcionalidades. Após a adição do nucleófilo, ocorre a formação da imina **2**, que posteriormente é hidrolisada para a formação da correspondente cetona **3** (**Esquema 2**).

<sup>8</sup> Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

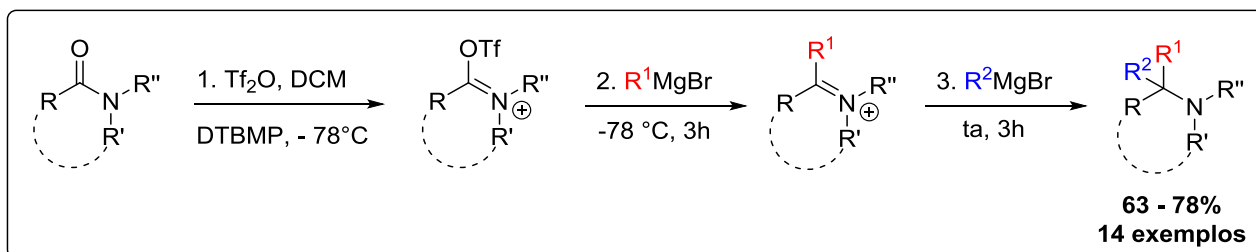
<sup>9</sup> Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nature Chem.* **2012**, 4, 228.





**Esquema 2.** Formação de cetonas mediante ativação eletrofílica de amidas secundárias.

O método desenvolvido por Charette impulsionou a utilização do anidrido trifílico como agente ativador de amidas, e inúmeros trabalhos foram publicados através da expansão do uso desse reagente.<sup>10</sup> Em um desses trabalhos foi possível à obtenção de aminas terciárias mediante o uso de diferentes reagentes de Grignard (**Esquema 3**).<sup>10c</sup>

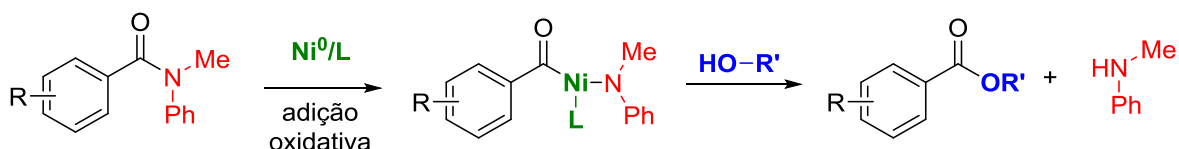


**Esquema 3.** Formação de aminas terciárias mediante ativação eletrofílica de amidas terciárias.

Garg e Houk recentemente publicaram uma interessante estratégia para a formação de ésteres a partir de amidas terciárias, mediante o uso de catálise de níquel (**Esquema 4**).<sup>11</sup> A reação pode ser aplicada para arilamidas com grupos doadores e retiradores de elétrons bem como para heteroarilamidas. Alcoóis primários, secundários e até mesmo os mais impedidos alcoóis terciários derivados do adamantano foram tolerados nessa reação.

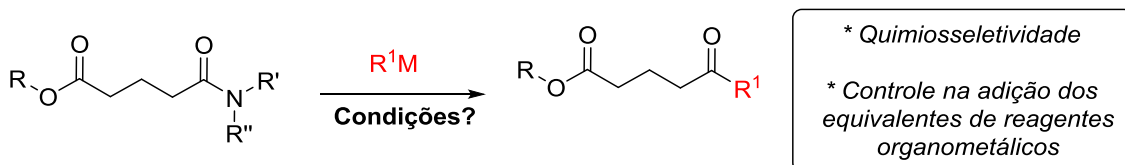
<sup>10</sup> (a) Nakajima, M.; Oda, Y.; Wada, T.; Minamikawa, R.; Shirokane, K.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17565. (b) Xiao, K. J.; Wang, A. E.; Huang, P-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8314. (c) Xiao, K. J.; Luo, J-M.; Xia, X-E.; Wang, Y.; Huang, P-Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13075. (d) Xiao, K. J.; Wang, Y.; Huang, Y-H.; Wang, X-G.; Huang, P-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8305.

<sup>11</sup> Hie, L.; Nathel, N. F. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y-F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *Nature* **2015**, *524*, 79.



**Esquema 4.** Formação de ésteres a partir de amidas terciárias mediante catálise de níquel.

Embora existam métodos para a transformação de amidas secundárias em cetonas ou aminas terciárias, e métodos para formação de ésteres a partir de amidas terciárias, a literatura ainda carece de uma metodologia quimiosseletiva e aplicável a um amplo número de substratos para a transformação direta de amidas terciárias em cetonas (**Esquema 5**).

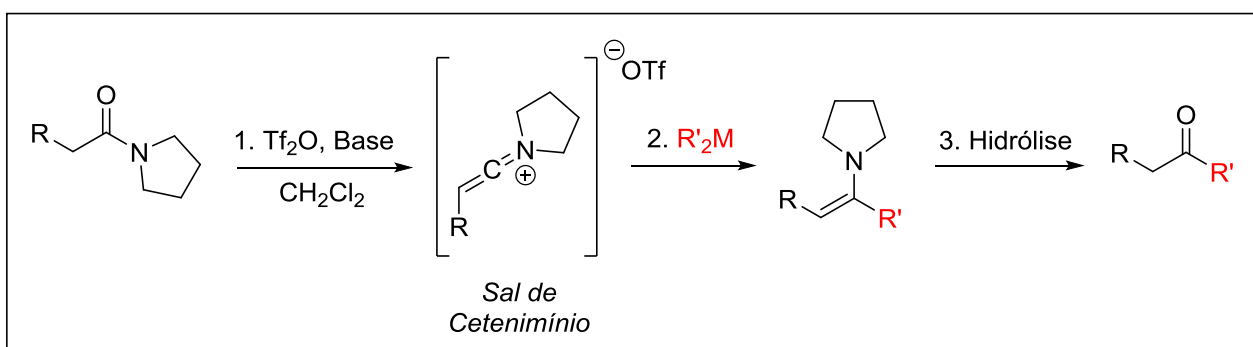


**Esquema 5.** Metodologia que ainda necessita de desenvolvimento para a obtenção de cetonas.

## 1.2 OBJETIVOS

Sabendo da importância que representa o desenvolvimento de métodos de ativação de amidas, o presente trabalho tem como objetivo a elaboração de uma estratégia para a formação de cetonas a partir do uso de amidas terciárias, mediante a formação de sais de cetenimínio e a sua subsequente reação com compostos organometálicos de zinco e magnésio, seguida de hidrólise.

Para a formação do intermediário reativo serão testadas diferentes amidas terciárias com anidrido trifílico e diferentes bases derivadas da piridina, bem como serão investigadas diferentes condições reacionais para otimização dessa etapa. Após gerar *in situ* o correspondente sal de cetenimínio, este poderia reagir com reagentes de Grignard e organozinco, fornecendo a correspondente cetona, após a etapa de hidrólise, em um processo *one-pot* (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Formação de cetonas mediante ativação eletrofílica de amidas terciárias.

---

## **Capítulo 2**

### *Revisão da Literatura*

---

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Compostos com duplas ligações sequenciais

Cumulenos são uma classe muito variada de compostos, que inclui espécies como alenos, cetenos, ceteniminas, isocianatos e cetenimínios (Figura 4).<sup>12</sup>

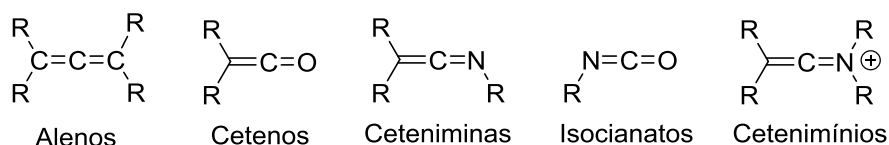
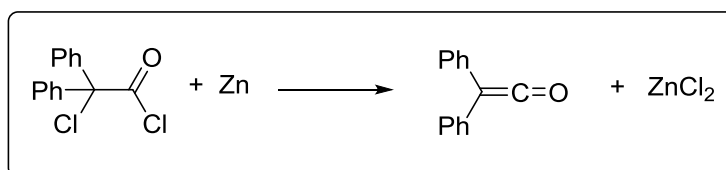


Figura 4. Estrutura de diversos compostos cumulenos.

Tais compostos são estudados desde o início do século XX, quando o químico alemão Hermann Staudinger isolou o composto difenilcetenos a partir da desalogenação do cloreto de  $\alpha$ -clorodifenilacetila com zinco metálico (Esquema 7).<sup>13</sup>



Esquema 7. Obtenção de difenilcetenos a partir da reação entre cloreto de  $\alpha$ -clorodifenilacetila e zinco.

A estrutura padrão desses compostos apresenta um carbono central hibridizado  $sp$  ligado através de duplas ligações a outros dois átomos com hibridização  $sp^2$  (Figura 5).

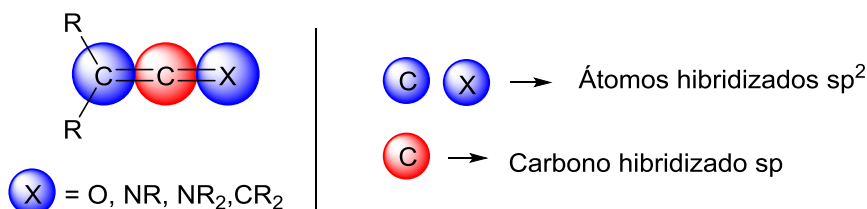


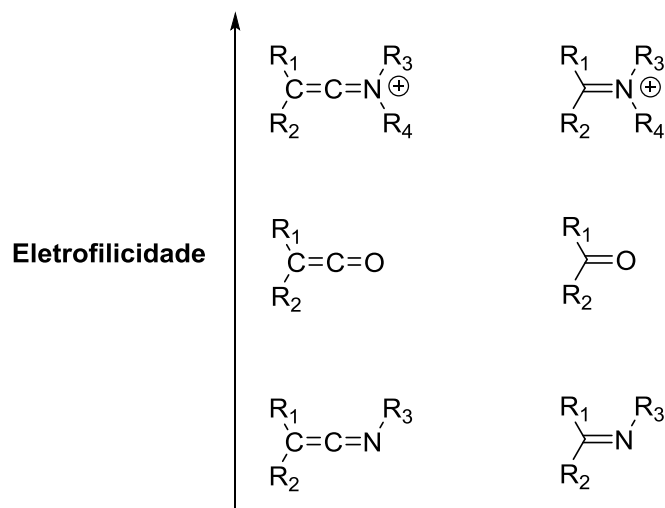
Figura 5. Estrutura básica dos compostos cumulenos.

<sup>12</sup> Allen, D. A.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7287.

<sup>13</sup> Mühlaupt, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1054.

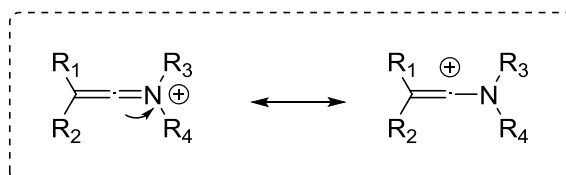
## 2.2 Características Gerais dos Sais de Cetenimínio

Cetenimínios são compostos que possuem característica estrutural muito semelhante ao seu análogo oxigenado, os cetenos, essa espécie é altamente eletrofílica, tendo no carbono central a reatividade similar a de carbonos de íons imínio (**Figura 6**).<sup>14</sup>



**Figura 6.** Reatividade comparativa entre cumulenos e compostos insaturados.

A eletrofilicidade do carbono central pode ser melhor visualizada através das estruturas de ressonância mostradas na **Figura 7**.



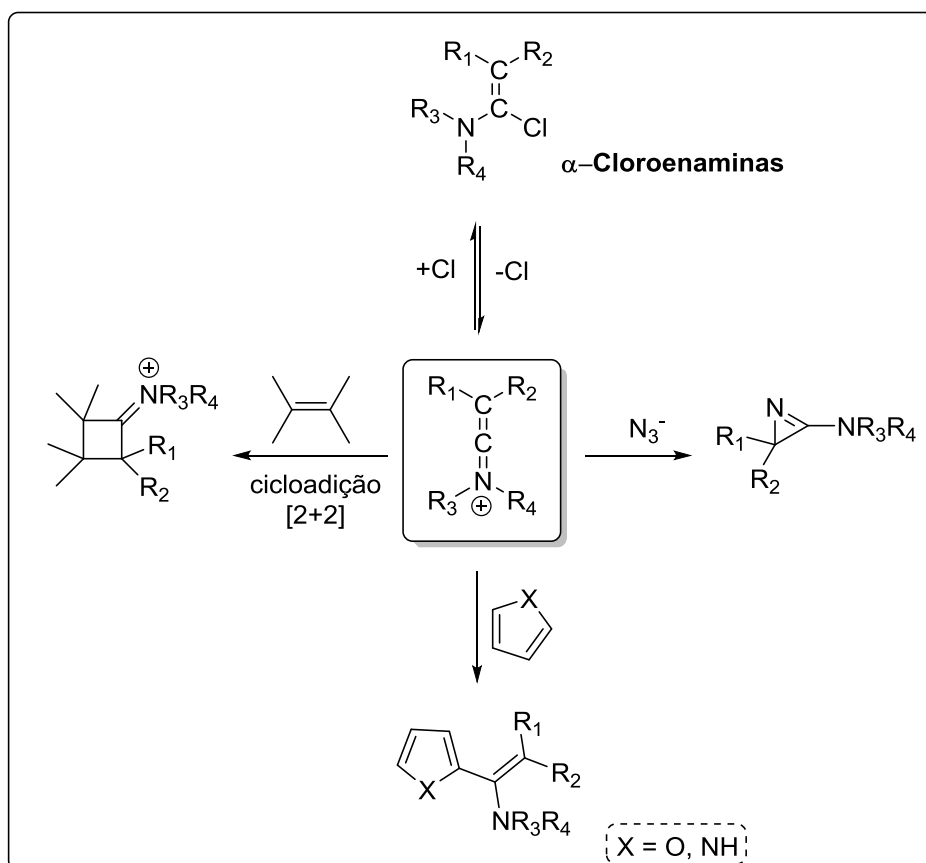
**Figura 7.** Estruturas de ressonância dos sais de cetenimínio.

Tais compostos foram descobertos por Ghosez e colaboradores em 1970<sup>15</sup> e as primeiras reações descritas envolviam o uso de  $\alpha$ -cloroenaminas, que são precursores dos cetenimínios, com íons azida,<sup>15</sup> alcenos e compostos heteroaromáticos (**Esquema 8**).<sup>16</sup>

<sup>14</sup> Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224.

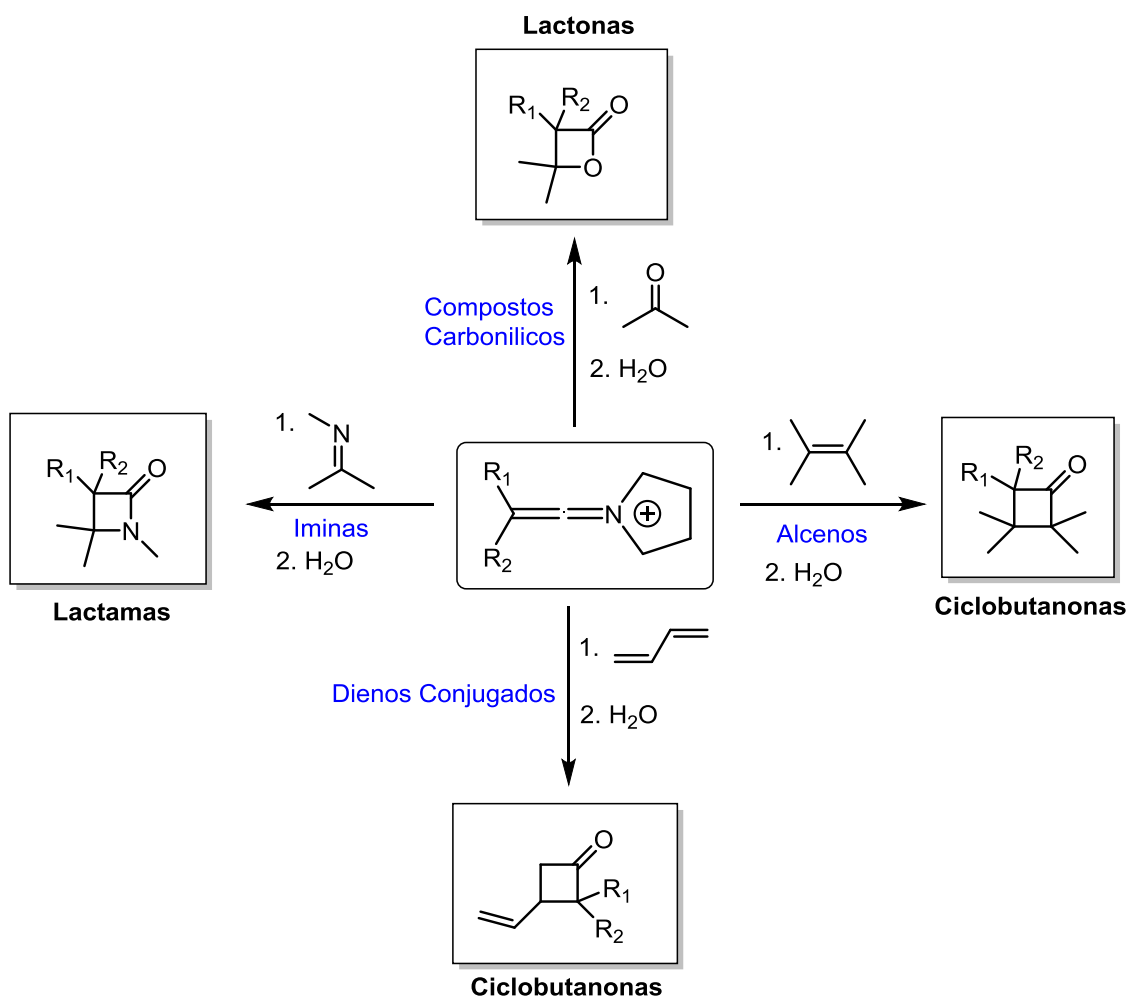
<sup>15</sup> Rens, M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3765.

<sup>16</sup> Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2869.



**Esquema 8.** Primeiras reações nas quais os sais de cetenimínios foram utilizados.

Durante muito tempo essa espécie foi utilizada apenas nas mesmas reações às quais os cetenos são empregados. Tais reações envolviam, quase que exclusivamente, reações de cicloadição [2+2] com compostos carbonílicos, alcenos, iminas, dienos conjugados, dentre outros compostos insaturados, para dar origem a anéis de quatro membros. Um esquema geral dessas reações é mostrado no **Esquema 9**. O principal motivo para o desenvolvimento dessa espécie foi a tentativa de formar um análogo nitrogenado mais reativo do que os cetenos, com a intenção de promover a formação de produtos quando os cetenos não possuísem reatividade suficiente para a reação ocorrer.<sup>14</sup>



**Esquema 9.** Reações de cicloadição [2+2] envolvendo cetenimínios e compostos insaturados.

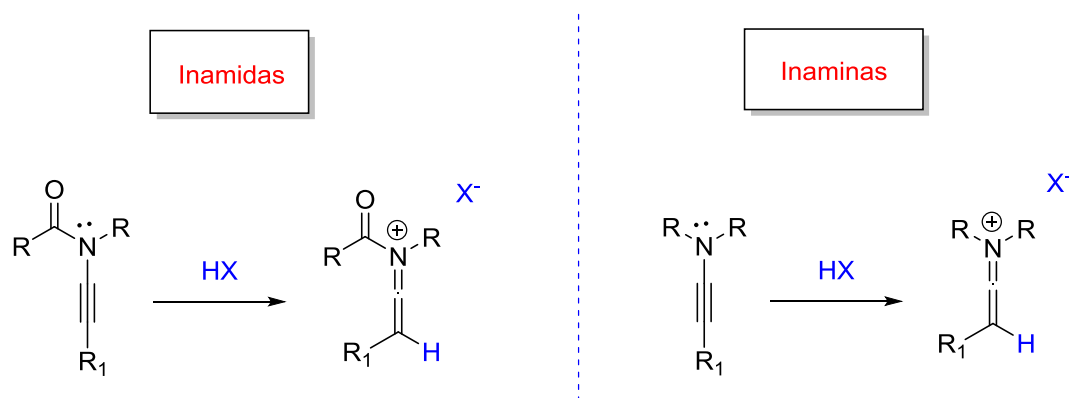
Por mais que a utilização dos cetenos seja muito maior se comparada com a dos cetenimínios, tais classes não rivalizam diretamente, pois estudos recentes sugerem que essa espécie apresenta um perfil de reatividade complementar a dos cetenos.<sup>17</sup> Dentre as vantagens apresentadas pelos cetenimínios, destaca-se o fato desses compostos serem mais eletrofílicos e reativos do que os cetenos e apresentarem maior regiosseletividade nas reações de cicloadição. Além disso, eles não apresentam a inerente tendência que os cetenos possuem em dimerizar ou polimerizar, além de serem relativamente estáveis em solução. Além destas vantagens, existe a possibilidade do uso de amidas quirais, com a incorporação de substituintes assimétricos no átomo de nitrogênio, para a realização de sínteses enantio- e diastereosseletivas.<sup>17</sup>

<sup>17</sup> Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 793.



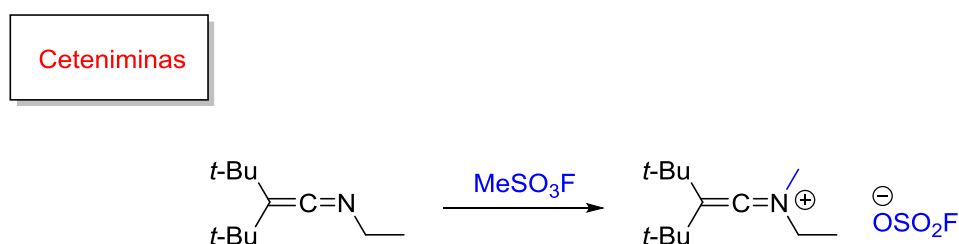
### 2.3 Formação dos Sais de Cetenimínio

Os precursores utilizados na formação dessa espécie podem ser inamidas, inaminas, ceteniminas ou amidas. Tais precursores são estáveis, oriundos de fontes comerciais baratas e facilmente acessíveis.<sup>14</sup> A transformação de inaminas e inamidas em sais de cetenimínio ocorre quando tais compostos são colocados em meio ácido. Os ácidos mais comumente utilizados nessa transformação são o ácido trifílico, ácido *para*-nitrobenzenosulfônico, ácido trifluoracético e a bis-triflimida (**Esquema 10**).<sup>18</sup> Uma limitação natural dessa metodologia é que um dos substituintes no carbono terminal necessariamente será um átomo de hidrogênio.



**Esquema 10.** Transformação de inamidas e inaminas em sais de cetenimínio via protonação da ligação tripla.

A obtenção de cetenimínios através de ceteniminas é realizada mediante a alquilação do átomo de nitrogênio por meio da utilização do reagente fluorossilfonato de metila (**Esquema 11**).<sup>19</sup>

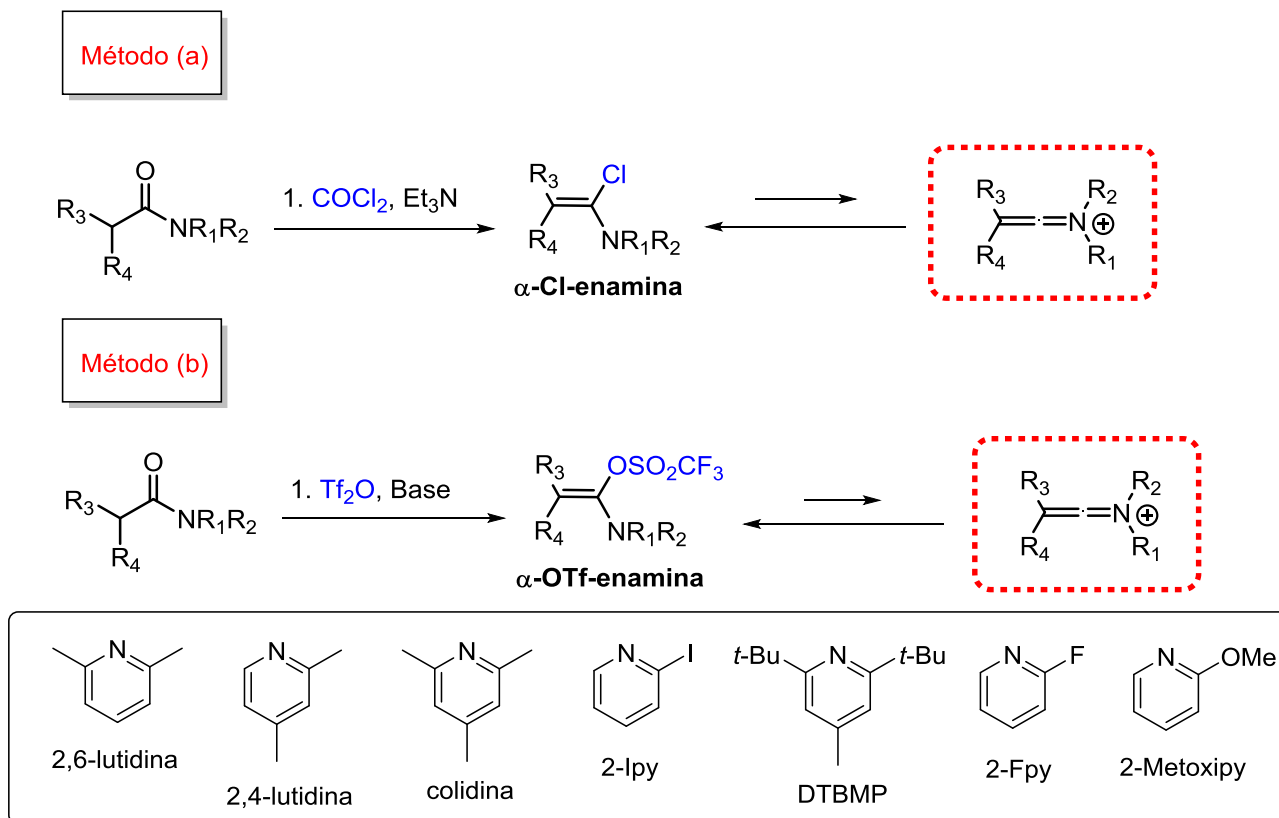


**Esquema 11.** Obtenção de Cetenimínios através da alquilação de ceteniminas.

<sup>18</sup> Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840.

<sup>19</sup> Deyrup, A. J.; Kuta, S. G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 501.

No caso das amidas, os sais de cetenímínio podem ser formados através de dois diferentes protocolos: (a) utilizando fosgênio, trietilamina e em muitos casos  $\text{AgBF}_4$ <sup>29</sup> ou  $\text{ZnCl}_2$ ,<sup>20</sup> (b) anidrido trifílico<sup>21</sup> e uma base derivada da piridina. As bases mais comumente utilizadas nesse processo, bem como a ilustração dos dois métodos, são mostradas no **Esquema 12**.



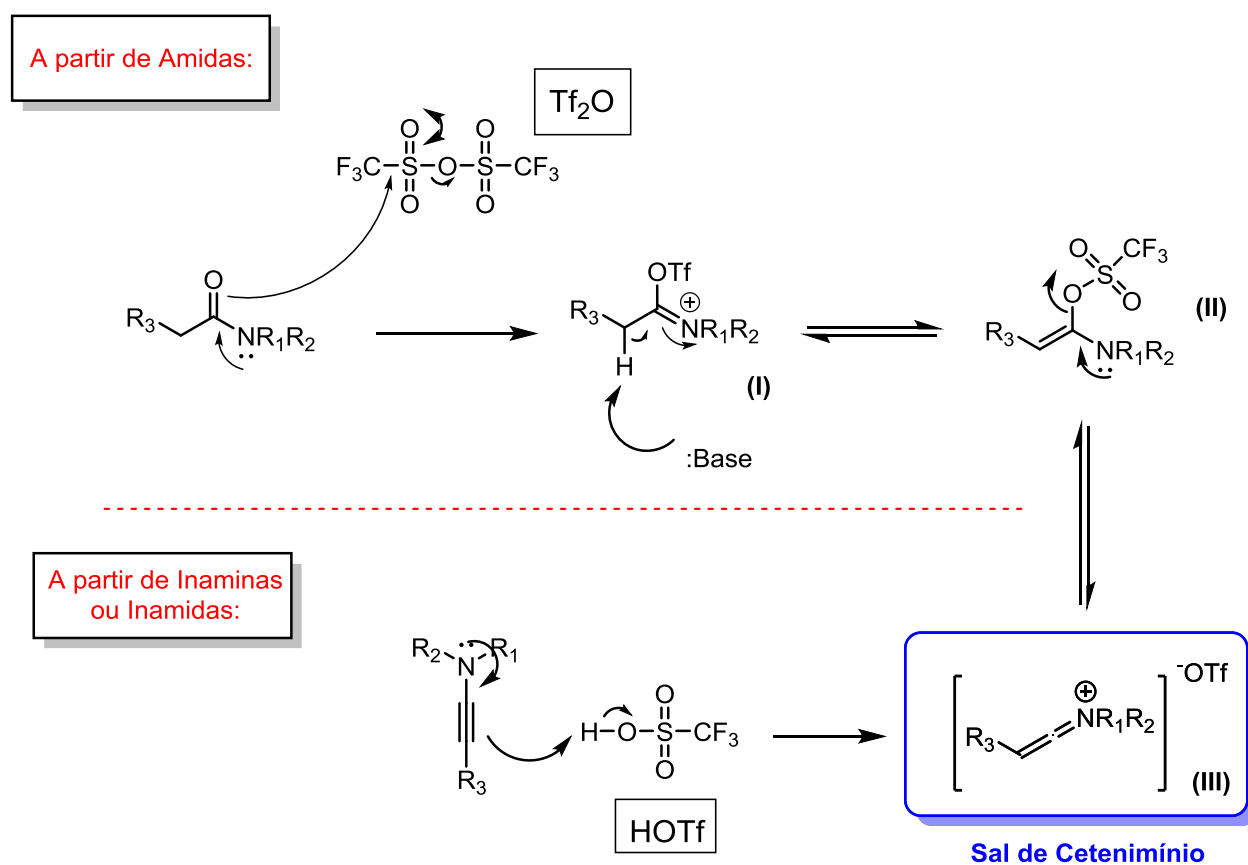
**Esquema 12.** Transformação de amidas terciárias em sais de cetenímínio.

Inicialmente o método **(a)** foi o mais utilizado, mas a alta toxicidade do reagente fosgênio e o efeito lacrimogêneo das  $\alpha$ -cloroenaminas fizeram com que esse método fosse gradualmente substituído pelo método **(b)**. Este permite uma variação maior nos tipos de bases que podem ser utilizadas sendo as mais frequentemente empregadas a colidina, a 2-fluorpiridina e a DTBMP. A estratégia sintética baseia-se em formar um bom grupo de saída na posição  $\alpha$ -enamina, sendo gerado no método **(a)** como intermediário uma  $\alpha$ -cloroenammina e no método **(b)** uma  $\alpha$ -OTf-enamina.

<sup>20</sup> Sidani, A.; Marchand-brynaert, J.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 267.

<sup>21</sup> Baraznenok, L. I.; Nenajdenko, G. V.; Balenkova, S. E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077.

Mecanicamente, a partir de amidas, ocorre o ataque dos elétrons da ligação C=O no átomo de enxofre do anidrido trifílico para a formação do intermediário (I), no qual posteriormente ocorre a abstração de um hidrogênio ácido na posição  $\alpha$ -íon imínio pela base derivada da piridina, conduzindo à formação do intermediário (II), e com o auxílio do par de elétrons do nitrogênio, o grupo OTf é expulso para a formação do sal de cetenimínio. Já no caso das inamidas e inaminas, com o movimento do par de elétrons do nitrogênio, ocorre a protonação da ligação tripla e a subsequente formação do cetenimínio (III) (Esquema 13).

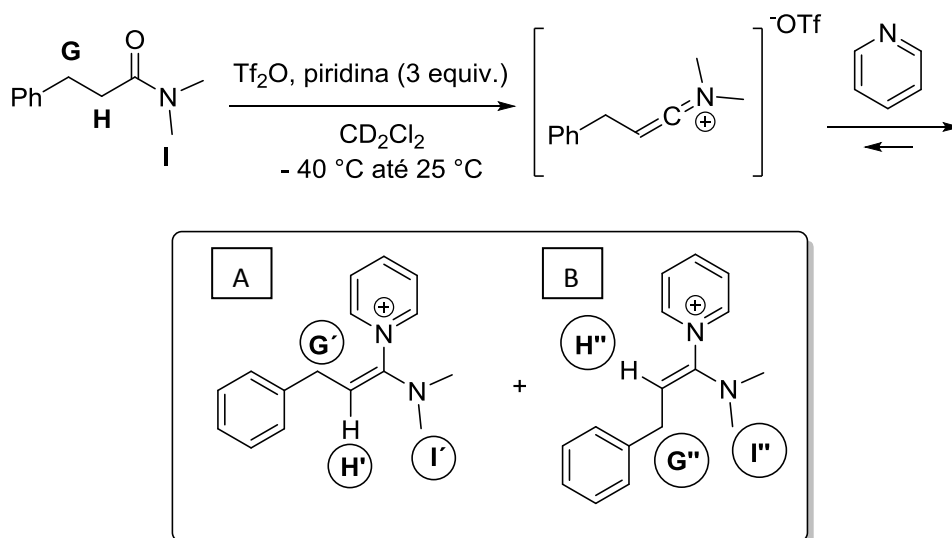


Esquema 13. Mecanismo para a formação dos sais de cetenimínio.

## 2.4 Comprovação estrutural via análises de RMN e Raios X

Em um dos exemplos descritos na literatura, Charette e colaboradores fizeram estudos de RMN- $^1\text{H}$  da reação entre amidas secundárias e terciárias com anidrido trifílico, na presença de piridina (Esquema 14, Figura 8).<sup>22</sup> A análise dessa reação via RMN- $^1\text{H}$  mostrou a formação das espécies A e B, que são oriundas do ataque do nitrogênio da base no carbono sp do cetenimínio.

<sup>22</sup> Charette, A.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1694.



Esquema 14. Reação de ativação de amidas terciárias com anidrido trifílico e piridina.

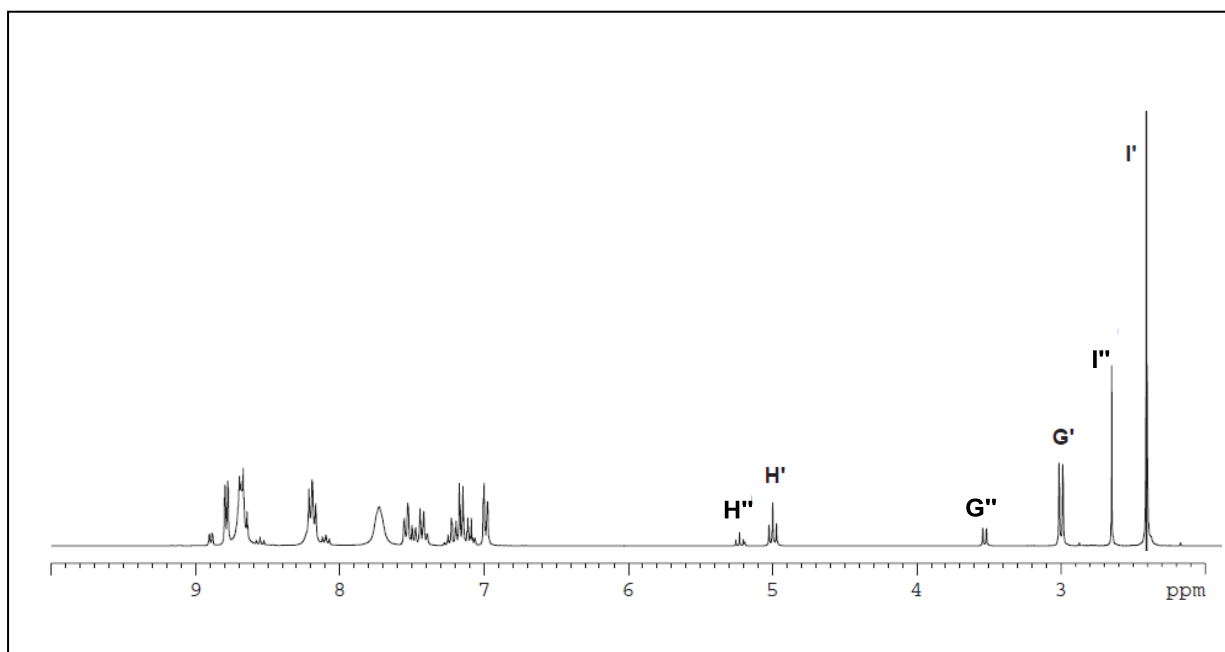
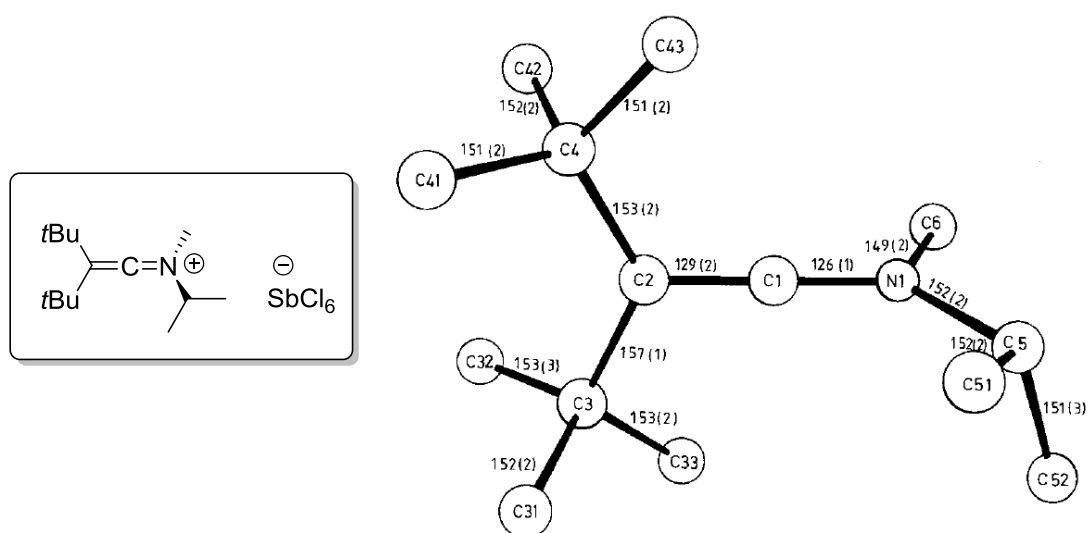


Figura 8. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da reação de ativação de amidas terciárias com anidrido trifílico e piridina.

Conforme é observado na **Figura 7**, ocorreu consumo total da amida de partida, coexistindo apenas os compostos **A**, **B** e o restante da piridina adicionada em excesso. Entre os compostos **A** (alceno *Z*) e **B** (alceno *E*), o alceno *Z* é o majoritário, presente em uma proporção de 5:1 em relação ao alceno *E*. Dentre os sinais relevantes nesse espectro, destacam-se os hidrogênios olefínicos, representados na forma de tripletos em 4,95 ppm (H') e em 5,20 ppm (H'').

Como resultado de sua natureza altamente eletrofílica, a observação direta dos sais de cetenimínio somente é possível através do uso de contra-íons fracamente nucleofílicos, tais como  $\text{BF}_4^-$  e  $\text{SbCl}_6^-$ .<sup>23</sup> A análise de raios-X foi relatada para o cetenimínio mostrado na **Figura 9**, que exibe uma estrutura molecular semelhante à encontrada em alenos.



**Figura 9.** Sal de Cetenimínio usado para análise de raios-X.

## 2.5 Reações de cicloadição [2+2] entre sais de cetenimínio e compostos insaturados

Inicialmente Ghosez acreditava que a reação de cicloadição [2+2] entre sais de cetenimínio e alcenos se procedia de maneira concertada.<sup>24</sup> Porém, diversos estudos experimentais e teóricos entre sais de cetenimínio e alcenos,<sup>25</sup> alcinos<sup>26</sup> e iminas<sup>27</sup> suportam a ideia de que a reação se procede em duas etapas, onde a estereoquímica do produto é determinada no segundo passo do mecanismo da reação.

Os orbitais de fronteira envolvidos na reação de cicloadição [2+2] entre cetenimínios e alcenos estão representados na **Figura 10**. A diferença de energia entre o LUMO da espécie catiônica e o HOMO do etileno é muito menor do que entre o HOMO do cetenimínio e o LUMO do etileno. Isso

<sup>23</sup> Lambrecht, J.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Jochims, J. C. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 172.

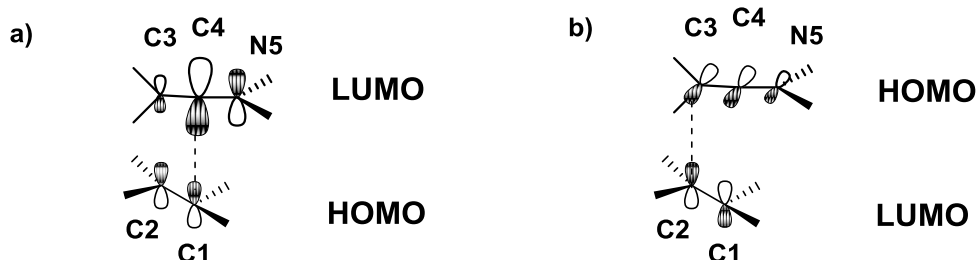
<sup>24</sup> Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2869.

<sup>25</sup> Saimoto, H.; Houge, C.; Frisque, A.; Mochel, A.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2251.

<sup>26</sup> Domingo, L.; Ríos-Gutiérrez, M.; Pérez, P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2421.

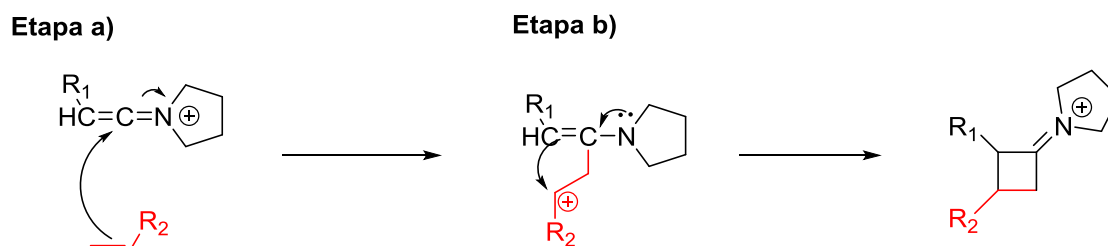
<sup>27</sup> Arrieta, A.; Cossío, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1831.

significa que a sobreposição que favorece a ligação C1-C4 é muito mais forte do que a que favorece a ligação C2-C3, evidenciando assim que a primeira ligação formada nesse processo é a ligação entre **C1** e **C4**.<sup>14</sup>



**Figura 10.** Orbitais de Fronteira HOMO e LUMO de alcenos e cetenimínios.

É importante ressaltar que existe um forte efeito dos substituintes nessa transformação, principalmente relacionados a fatores eletrônicos. Estudos revelam que substituintes retiradores de elétrons nos sais de cetenimínio diminuem a energia do LUMO, favorecendo a formação da ligação C1-C4. De maneira similar, substituintes doadores de elétrons aumentam a energia do HOMO no etileno, o que também favorece a formação da ligação C1-C4.<sup>14</sup> Dessa forma, o mecanismo da cicloadição [2+2] se procede em duas etapas: **a)** inicialmente ocorre o ataque da dupla ligação no carbono central do cetenimínio (**C4**), e **b)** com o auxílio do par de elétrons do nitrogênio ocorre ataque da dupla ligação da enamina no carbono vizinho, formando o anel de 4 membros (**Esquema 15**). A regioselectividade da reação é ditada pelas interações entre HOMO-LUMO do cetenimínio e o composto insaturado.



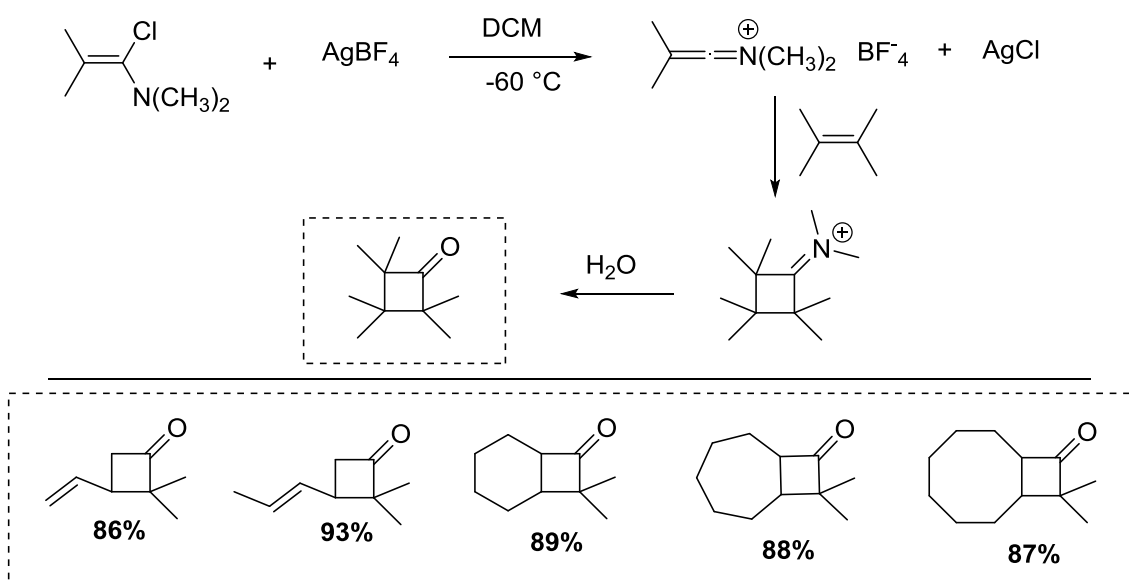
**Esquema 15.** Mecanismo catiônico para a formação de produtos via cicloadição [2+2].

Cátions cetenimínio são muito utilizados como reagentes suaves e seletivos para reações de cicloadição do tipo [2+2] com compostos insaturados.<sup>14</sup> Sua utilização nesse tipo de química é muito conhecida e bem desenvolvida desde a década de 1970. Através de trabalhos pioneiros de

Ghosez e colaboradores, essas espécies começaram a ser aplicadas nesse tipo de síntese. Ao longo de sua carreira, Ghosez publicou mais de 25 artigos científicos envolvendo a química de cicloadição [2+2] com cetenimínios. Alguns exemplos dessas reações serão apresentados de forma retrospectiva nos próximos tópicos.

### Reação de Sais de Cetenimínio com Alcenos

Os dois primeiros trabalhos publicados por Ghosez abordam a formação de ciclobutanonas mediante a reação de sais de cetenimínio com alcenos.<sup>28,29</sup> Nesse trabalho, utilizou-se foscênio como reagente ativador para amidas, um sal de prata para deslocar o equilíbrio da reação no sentido de formação dos sais de cetenimínio e alcenos cíclicos ou de cadeia aberta para variar o escopo de produtos obtidos. Alguns dos resultados obtidos estão mostrados no **Esquema 16**, onde se observa que a reação ocorre de maneira regiosseletiva e altos rendimentos são obtidos após a etapa de hidrólise.



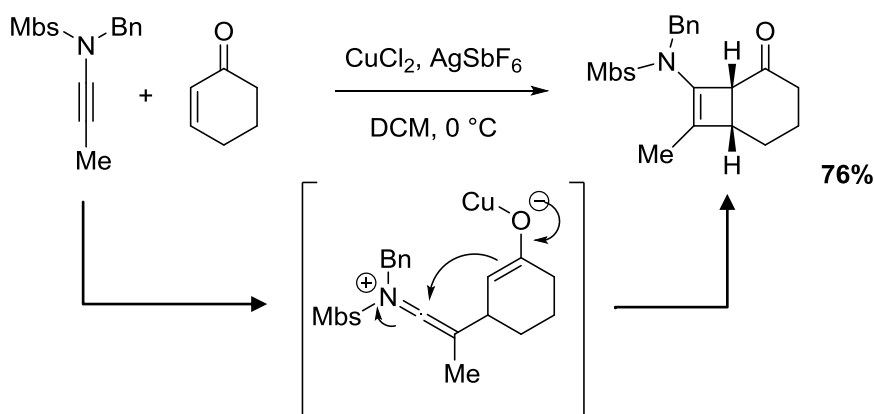
**Esquema 16.** Reação entre sais de cetenimínio e alcenos para obtenção de diferentes ciclobutanonas.

<sup>28</sup> Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 852.

<sup>29</sup> Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2870.

A reatividade desses sais é tão notável que até mesmo a molécula de etileno, que normalmente não é reativa em cicloadições não-catalisadas, reage com sais de cetenimínio na pressão atmosférica em temperatura ambiente.<sup>30</sup>

Essa metodologia foi aplicada em diversos trabalhos<sup>31</sup> e recentemente foi publicado o primeiro exemplo de cicloadição [2+2] entre inamidas e enonas mediante catálise de cobre (**Esquema 17**).<sup>32</sup>



**Esquema 17.** Cicloadição [2+2] entre inamidas e enonas.

### Reação de Sais de Cetenimínio com Alcinos

De maneira análoga ao que ocorre com alcenos, alcinos também podem ser submetidos a reações de cicloadição [2+2] com sais de cetenimínio. Ghosez e colaboradores relataram a síntese de diversas ciclobutenonas em bons rendimentos, condições brandas de reação e controle total da regioseletividade (**Esquema 18**).<sup>33</sup>

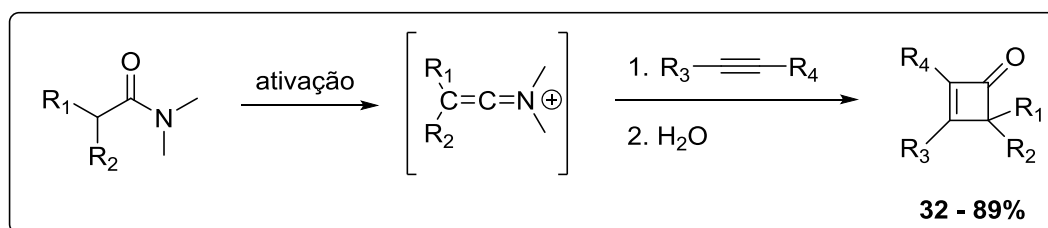
<sup>30</sup> Sidani, A.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 267.

<sup>31</sup>(a) Brown, D. C. R.; Bataille, J. R. C.; Bruton, G.; Hinks, D. J.; Swain, A. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6719. (b) Widjaja, T.; Fitjer, A.; Pal, A.; Schmidt, H.; Noltemeyer, M.; Diedrich, C.; Grimme, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9264.

<sup>32</sup> Li, H.; Hsung, P. R.; DeKorver, A. K.; Wei, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3780.

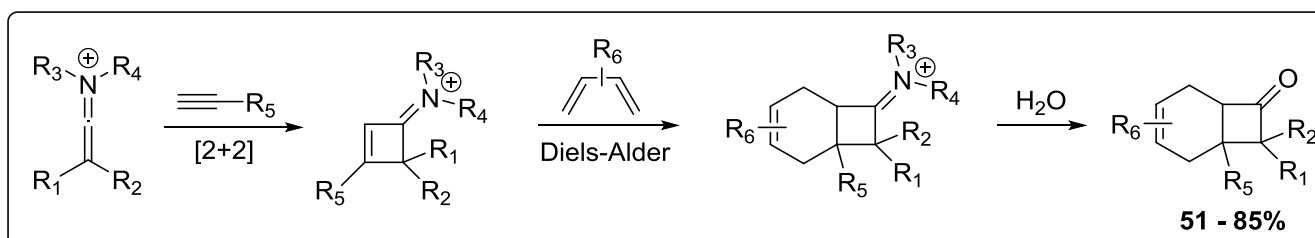
<sup>33</sup> Schmidt, C.; Taleb, S.; Differding, E.; Lombaert, D. G. C.; Ghosez L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5043.





**Esquema 18.** Formação de ciclobutenonas mediante reação entre alcinos e sais de cetenimínio.

Mais recentemente, Mesmaeker e colaboradores utilizaram os intermediários ciclobutenimínios como dienófilos na reação de Diels-Alder com diversos dienos para a obtenção de diferentes compostos cicloexenos fundidos a ciclobutanonas (**Esquema 19**).<sup>34</sup>



**Esquema 19.** Síntese de cicloexenos fundidos a ciclobutanonas.

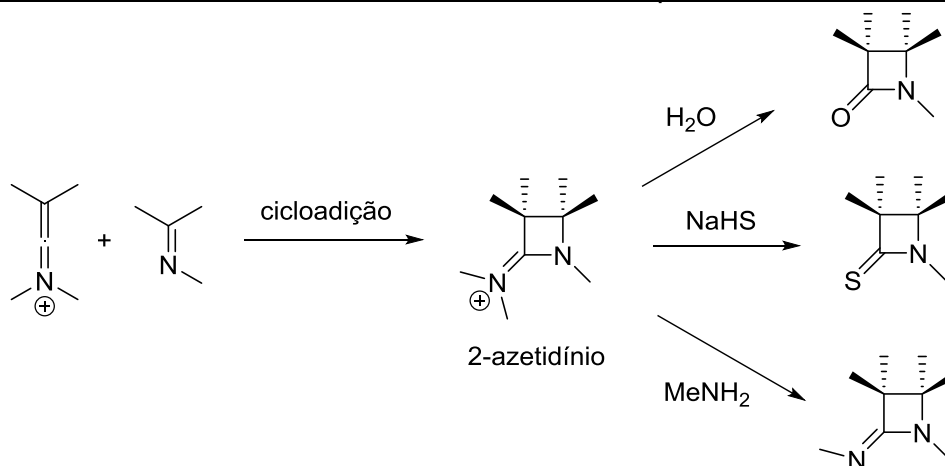
### Reação de Sais de Cetenimínio com Iminas

Sais de cetenimínio reagem com iminas através de reações de cicloadição [2+2] para formar sais de 2-azetidínio, que são valiosos intermediários sintéticos,<sup>35</sup> uma vez que podem ser convertidos a diversos produtos que contenham heterociclos nitrogenados.<sup>36</sup> Após a etapa de hidrólise, reação com NaSH ou MeNH<sub>2</sub> esses compostos dão origem a lactamas, tiolactamas ou amidinas de 4 membros, respectivamente (**Esquema 20**).

<sup>34</sup> Lumbroso, A.; Catak, S.; Mossé, S.; Mesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5147.

<sup>35</sup> Barbaro, G.; Battaglia, A.; Bruno, C.; Giorgianni, P.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8480.

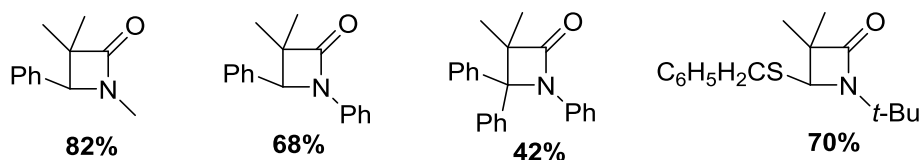
<sup>36</sup> (a) Knochel, P.; Molander, G. A. *Comprehensive Organic Chemistry*, **2014**, *1*, 102. (b) Ghosez, L.; Bogdan, S.; Ceresiat, M.; Frydrych, C.; Brynaert, J.; Portuguez, M.; Huber, I. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 393.



**Esquema 20.** Reação entre sais de cetenimínio e iminas para formação de heterociclos nitrogenados.

Essa reação tem uma vantagem importante se comparada com a reação desenvolvida por Staudinger, que combina cetenos e iminas, pois o fato dos cetenimínios serem mais eletrofílicos do que os seus análogos oxigenados faz com que essa reação se proceda quando os cetenos não são eficazes.

Através da reação entre iminas e cetenimínios, Ghosez publicou em 1974 a síntese de diversas lactamas de 4 membros, algumas delas são mostradas na **Figura 11**.<sup>37</sup>



**Figura 11.** Produtos obtidos através da reação de sais de cetenimínio com iminas após a etapa de hidrólise.

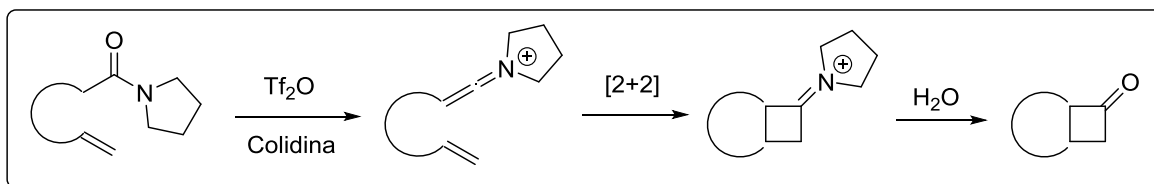
### Reações Intramoleculares de cicloadição [2+2] de sais de cetenimínios

Em 1985 Ghosez e colaboradores desenvolveram uma estratégia para a obtenção de anéis fundidos através de uma reação intramolecular de cicloadição [2+2] entre alcenos e cetenimínios.<sup>38</sup> A estratégia se baseia em utilizar moléculas que apresentam o grupo funcional amida e alceno, onde em uma primeira etapa ocorre a ativação da amida para a formação do intermediário reativo e posteriormente a reação de cicloadição [2+2] para a

<sup>37</sup> Poortere, M.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 267.

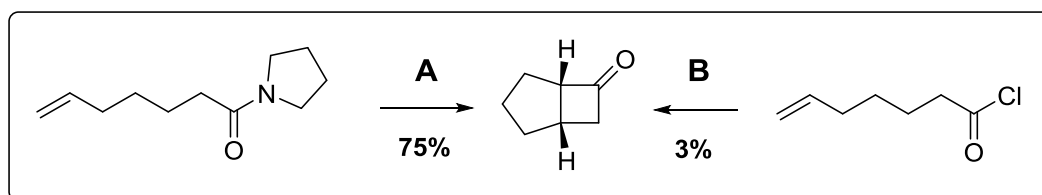
<sup>38</sup> Markó, I.; Ronsmans, B.; Hesbain-Frisque, A.; Dumas, S.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2192.

formação de um ciclo de quatro membros condensado com outro de tamanho variável. O método utilizado está ilustrado no **Esquema 21**.



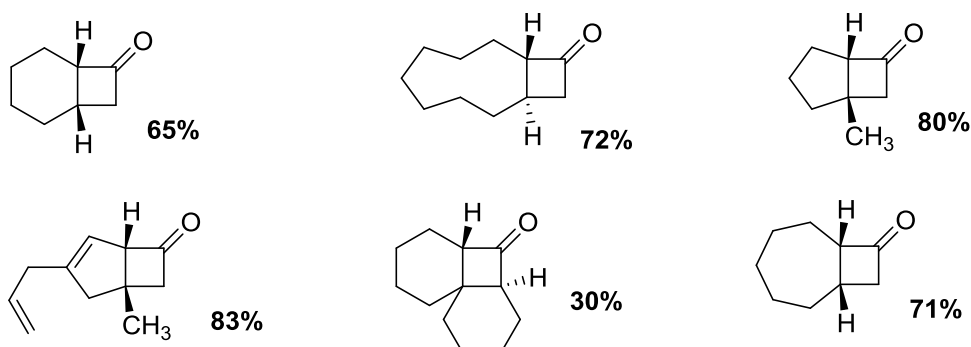
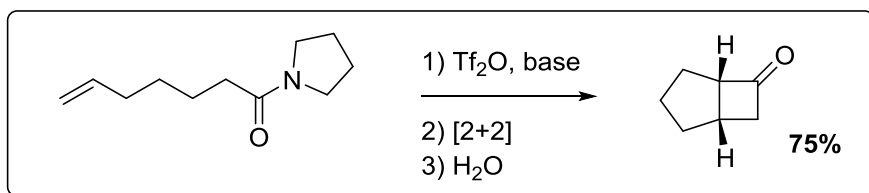
**Esquema 21.** Estratégia para a formação de anéis condensados mediante utilização de sais de cetenimínio.

Essa metodologia apresenta uma grande relevância, pois os análogos oxigenados dos cetenimínios, não se mostram muito reativos nessas condições. Além disso, utilizando os cetenos, apenas anéis de tamanhos pequenos (5 membros) são obtidos. O **Esquema 22** ilustra a vantagem na utilização dos sais de cetenimínio nessas reações, na qual a obtenção do produto de interesse é consideravelmente maior para a rota **A** (via amidas - cetenimínios) do que para a rota **B** (via cloretos ácidos – cetenos).<sup>38</sup>



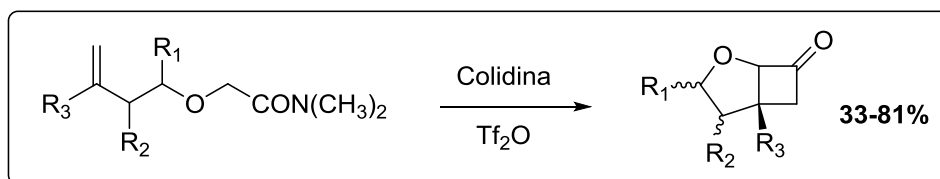
**Esquema 22.** Eficácia de cetenimínios para a formação de anéis condensados frente a cetenos.

Valendo-se desse método, Ghosez obteve diversas moléculas que apresentam anéis fundidos, algumas delas mostradas no **Esquema 23**.



**Esquema 23.** Produtos sintetizados através de reações de cicloadição intramolecular.

Na literatura também encontram-se trabalhos para a cicloadição [2+2] intramolecular de alcocicetenimínios,<sup>39</sup> através da qual foi possível a obtenção de heterociclos fundidos a ciclobutanonas (**Esquema 24**).



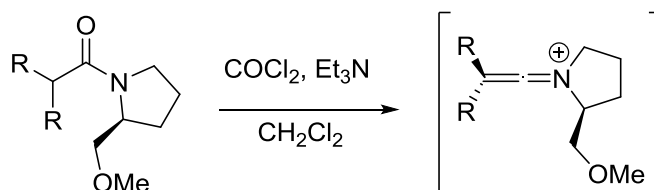
**Esquema 24.** Obtenção de heterociclos fundidos via ciclização intramolecular de alcocicetenimínios.

### Indução Assimétrica em Cicloadições [2+2]

A tática utilizada na indução de assimetria em reações de cicloadição [2+2] foi publicada inicialmente por Ghosez em 1982,<sup>40</sup> e neste trabalho foi utilizado um substituinte quiral na pirrolidina como indutor de assimetria. Um exemplo desse tipo de molécula pode ser visto no **Esquema 25**.

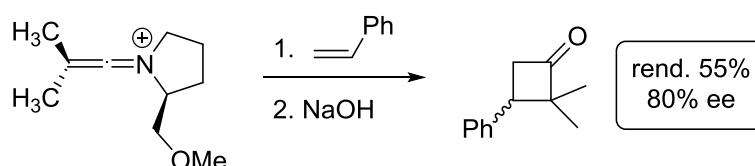
<sup>39</sup> (a) Snider, B. B.; Hui, F. H. A. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5167. (b) Brady, W.; Weng, L.; Dad, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2216.

<sup>40</sup> Houge, C.; Frisque-Hesbain, A.; Mockel, A.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2920.



**Esquema 25.** Possibilidade de formação de sais de cetenímínio quirais através da incorporação de um substituinte na pirrolidina.

Essa espécie intermediária foi utilizada em reações de cicloadição [2+2] com olefinas, e rendimentos moderados e boa seletividade foram alcançados (**Esquema 26**).<sup>40</sup>

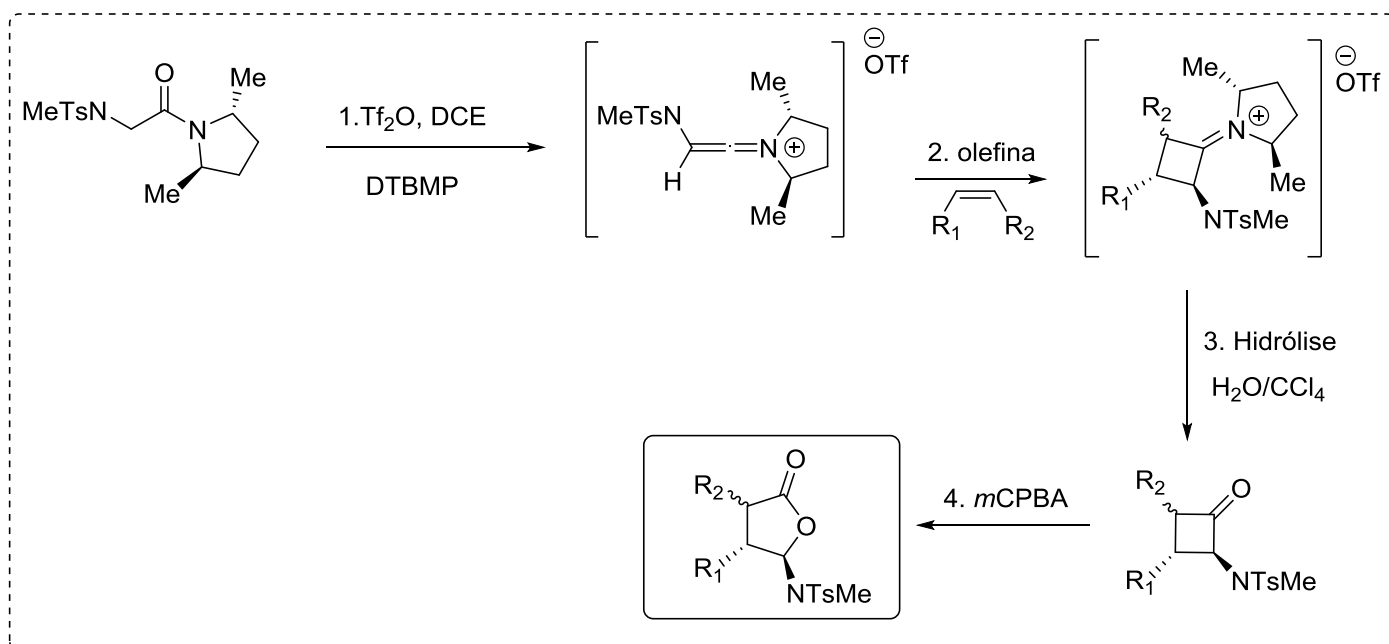


**Esquema 26.** Ciclobutanona enantioenriquecida obtida através da cicloadição entre olefinas e sais de cetenímínio quiral.

Diferentes substituintes quirais na posição  $\alpha$ -nitrogênio da pirrolidina foram testados e diversos trabalhos foram publicados envolvendo essa metodologia.<sup>41</sup> Bons resultados foram obtidos para a transformação de amidas que possuem o grupo 2,5-dimetilpirrolidina<sup>42</sup> em  $\delta$ -lactonas, em 4 etapas reacionais (**Esquema 27**).

<sup>41</sup> (a) Ghosez, L.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1849. (b) Ghosez, L.; Betzer, F.; Genicot, C.; Vallibera, A.; Cordier, J-F. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3411. (c) Mahuteau, F.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5183. (d) Cholerton, J. L.; Collington, W. E.; Finch, H.; Williams, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3369. (e) Adam, M. J.; Ghosez, L.; Houk, N. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2728. (f) Depré, D.; Chen, Y.-L.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6797.

<sup>42</sup> Genicot, C.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7357.



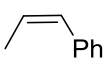
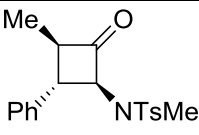
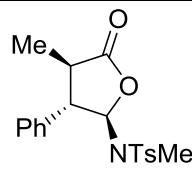

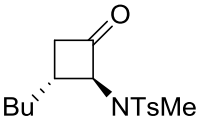
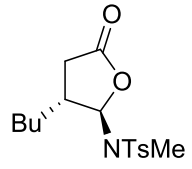
**Esquema 27.** Rota sintética para a obtenção de  $\phi$ -Lactonas.

Através dessa rota sintética, diversas  $\phi$ -lactonas foram sintetizadas em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos (**Tabela 1**).

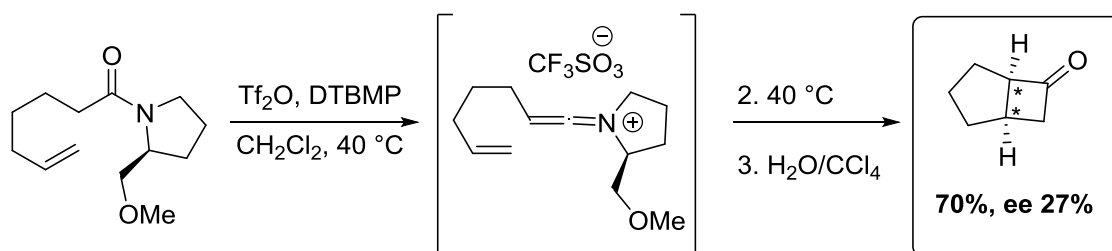
**Tabela 1.** Síntese assimétrica de ciclobutanonas e  $\phi$ -lactonas.

Olefina	Ciclobutanona	Rendimento (%)	$\phi$ -Lactonas	Rendimento (%)	ee (%)
		81		93	93
		75		95	98
		73		96	98

Tabela 1. Continuação.

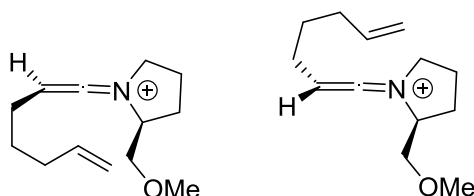
Olefina	Ciclobutanona	Rendimento (%)	$\varphi$ -Lactonas	Rendimento (%)	ee (%)
		74		92	98
		70		95	48

Além de bons resultados para cicloadições [2+2] assimétricas intermoleculares, Ghosez e colaboradores estudaram a versão intramolecular da reação.<sup>43</sup> Para essa reação, foi avaliado qual o tipo de substituinte e qual a melhor posição do substituinte na pirrolidina fornecem o melhor rendimento e excesso enantiomérico. Os estudos foram iniciados utilizando-se o substituinte –CH<sub>2</sub>OMe na posição 2, no entanto, apesar de bons rendimentos, os excessos enantioméricos foram pobres (**Esquema 28**).



**Esquema 28.** Tentativas iniciais para a reação de cicloadição [2+2] assimétrica intramolecular.

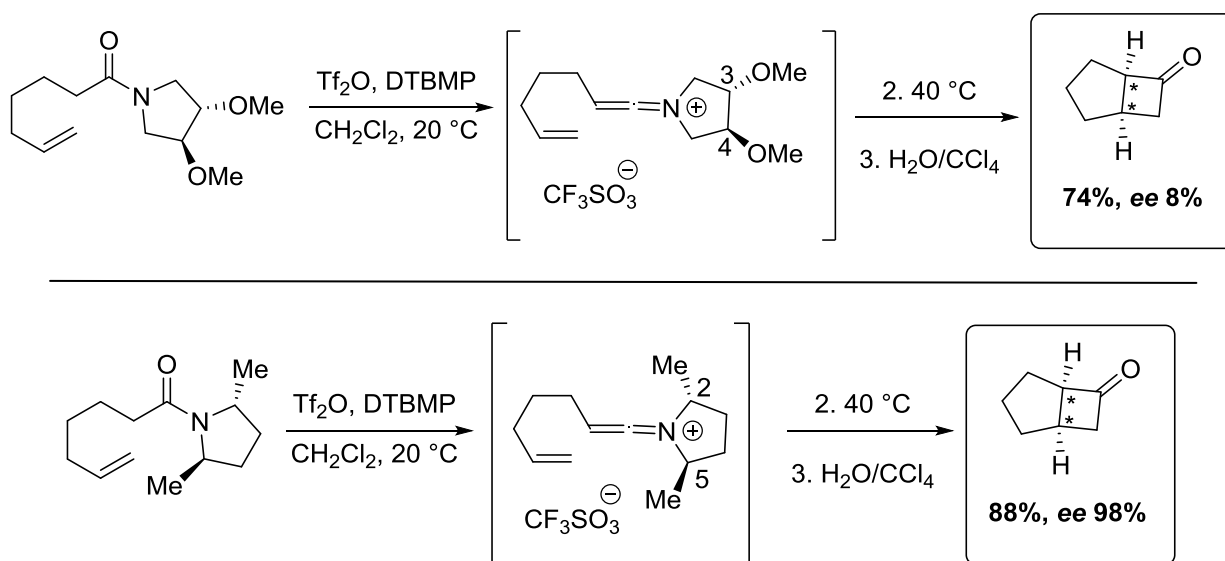
Ghosez atribuiu a baixa seletividade da reação pela possível formação de dois sais diastereoisoméricos, que reagem com seletividades faciais opostas (**Figura 12**).



**Figura 12.** Conjunto de sais de cetenímínio diastereoisoméricos formados na reação.

<sup>43</sup> Chen, L.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4467.

Esse problema foi facilmente contornado utilizando dois substituintes na pirrolidina, nas posições 2 e 5 e nas posições 3 e 4. Após diversos testes, observou-se que os melhores substituintes foram metilas, nas posições 2 e 5. Substituintes nas posições 3 e 4 resultaram na formação do produto em altos rendimentos, mas com baixos excessos enantioméricos, o que pode ser explicado pelo fato desses substituintes estarem longe do centro reativo da molécula para promover seletividade facial. O **Esquema 29** ilustra a melhor estrutura e condições de reação para a obtenção de ciclobutanonas quirais com bons rendimentos e seletividade.<sup>44</sup>

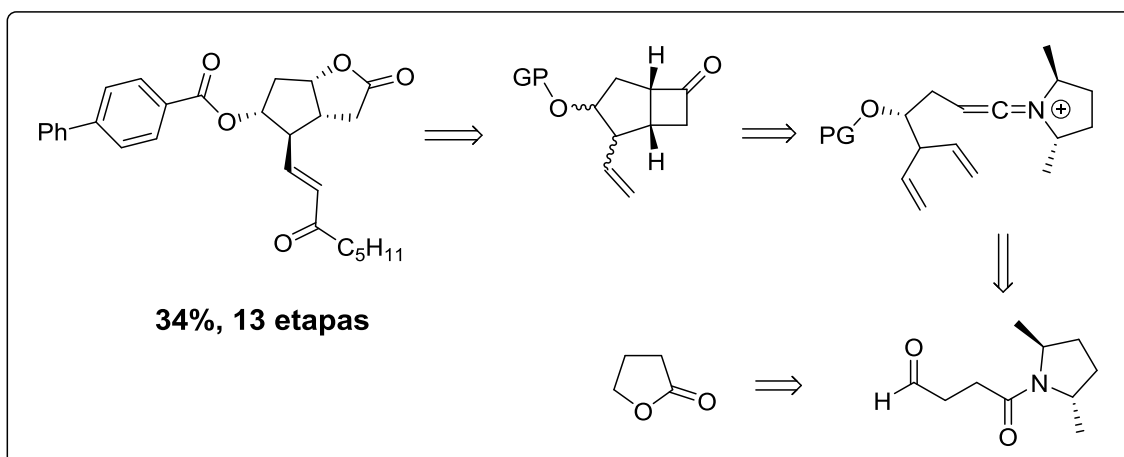


**Esquema 29.** Resultados para as reações assimétricas intramoleculares de cicloadição [2+2] com substituintes quirais em diferentes posições na pirrolidina.

Essa estratégia foi aplicada na síntese assimétrica da classe de moléculas das prostaglandinas.<sup>44</sup> Segundo os autores, a cicloadição [2+2] intramolecular de cetenimínios é o passo chave para uma rota sintética curta e eficaz na obtenção dessa família de compostos (**Esquema 30**).

<sup>44</sup> Chen, L.; Ghosez, L. *Tetrahedron Asymm.* **1991**, 2, 1181.





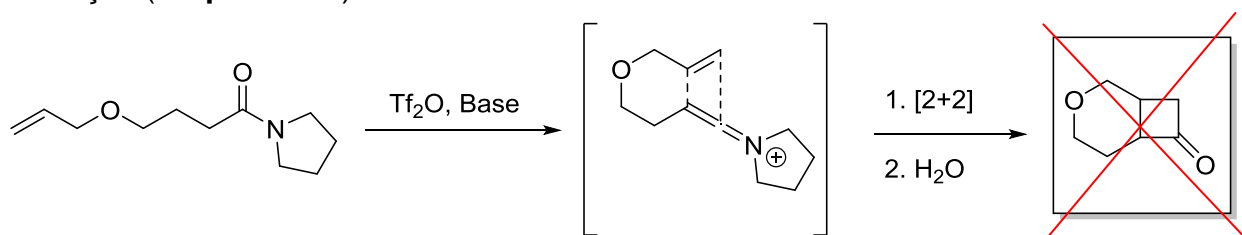
**Esquema 30.** Estratégia utilizada na síntese da classe de moléculas das prostaglandinas.

## 2.6 Avanços Recentes na Química dos Sais de Cetenimínio

Nesse tópico serão abordados os avanços recentes da utilização dos sais de cetenimínios em reações que não envolvam cicloadições [2+2]. As novas aplicações surgiram principalmente durante a última década e mostram que essa espécie apresenta um potencial muito maior a ser explorado, especialmente em processos que envolvem reações sequenciais e formação de produtos altamente funcionalizados.

### Utilização de Sais de Cetenimínio para a Obtenção de Compostos Carbonílicos $\alpha$ -Substituídos

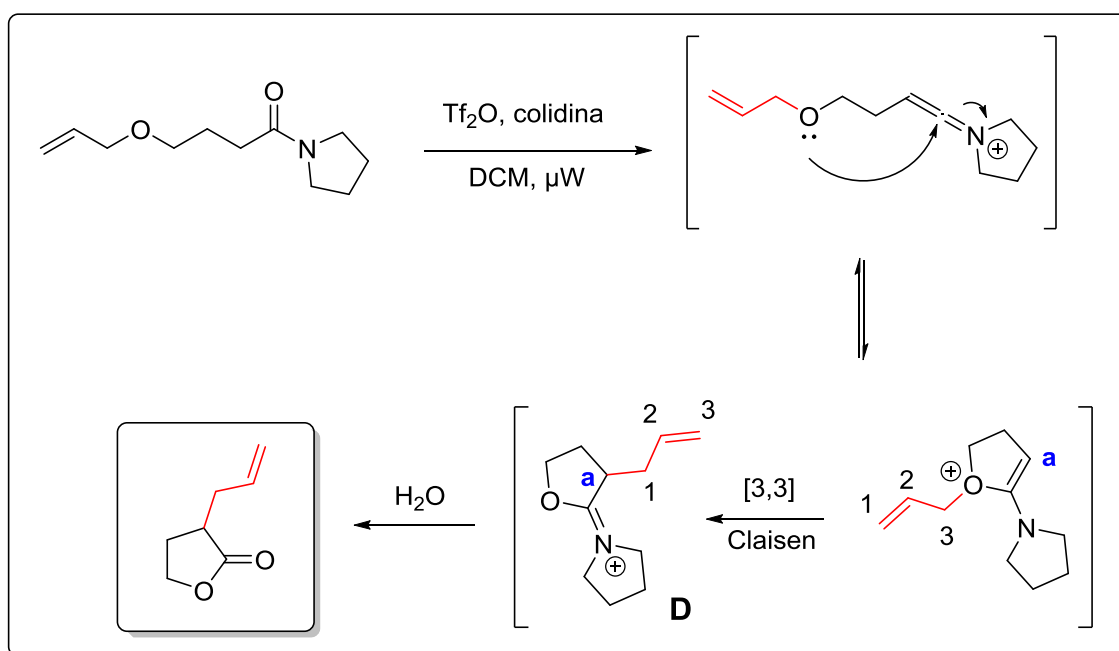
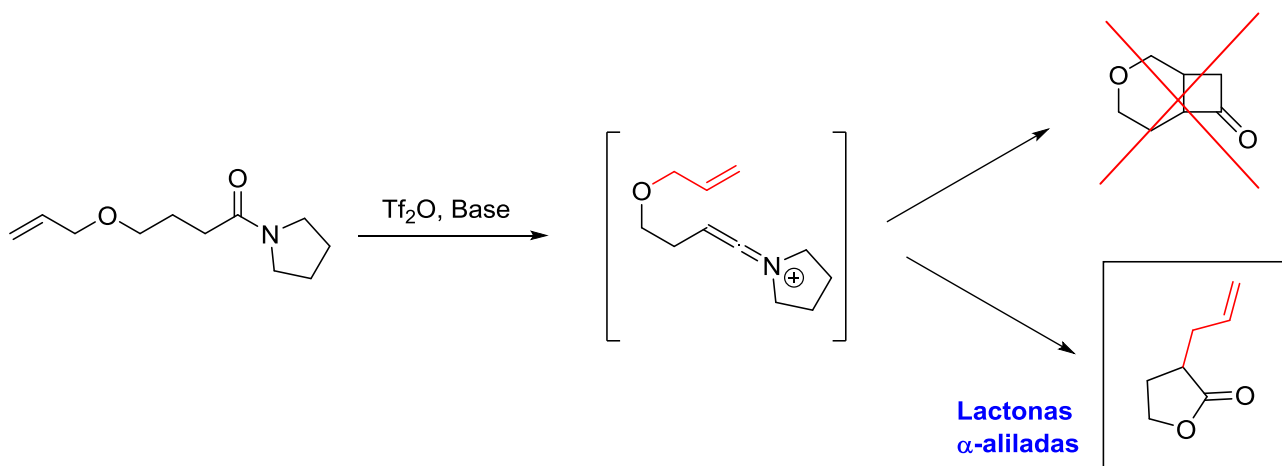
Em 2010, durante estudos visando a síntese de produtos naturais contendo ciclobutanonas, nos quais a etapa-chave envolvia uma reação intramolecular de cicloadição [2+2] entre um alceno e sais de cetenimínio,<sup>45</sup> Maulide e colaboradores observaram que mesmo a reação sendo feita em diversas condições, o produto de interesse não foi obtido nem mesmo em traços (**Esquema 31**).



**Esquema 31.** Tentativas de cicloadição intramolecular não conduziram ao produto de interesse.

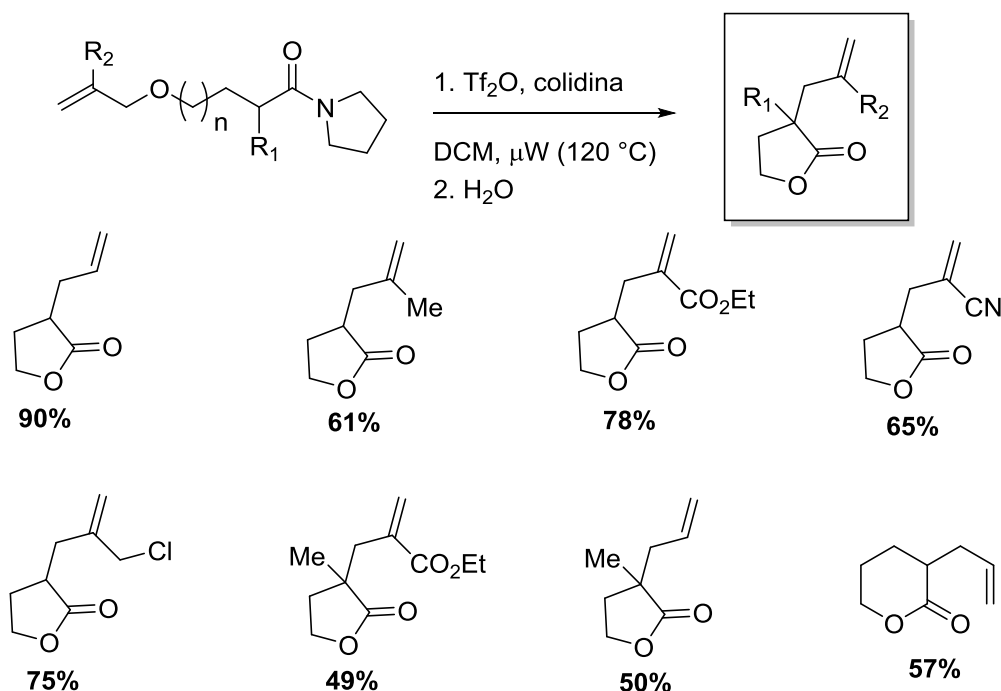
<sup>45</sup> Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1583.

O produto observado após a hidrólise da reação, em quase todas as condições testadas foram lactonas  $\alpha$ -substituídas, que são formadas após o ataque nucleofílico do oxigênio no carbono sp, seguido de um rearranjo [3,3] sigmatrópico (**Esquema 32 e Esquema 33**).



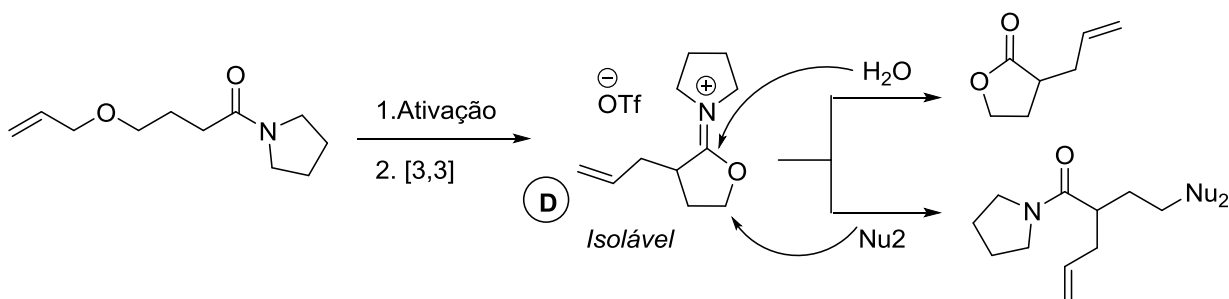
Através de uma avaliação dessa metodologia, os autores obtiveram diversas lactonas em bons rendimentos e com tolerância a diversos grupos funcionais, como ésteres, haletos de alquila e nitrilas. Além disso, lactonas com tamanhos maiores de anel também foram sintetizadas com rendimentos

moderados e a reação apresentou potencial para gerar produtos que contenham carbonos quaternários na posição alfa carbonila (**Esquema 34**).



**Esquema 34.** Escopo de moléculas obtidas através do método desenvolvido.

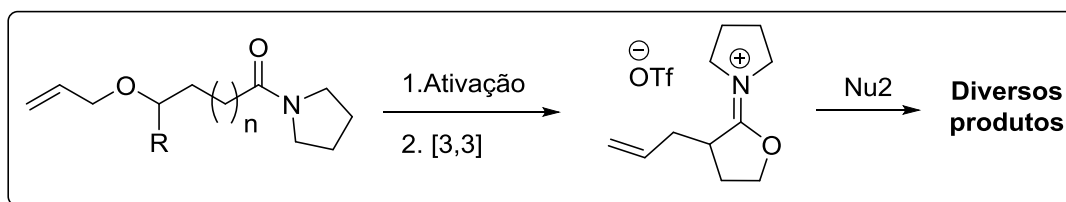
Utilizando o intermediário imínio-éter (**composto D**, **Esquema 35**), os mesmos autores desenvolveram uma estratégia *one pot* para a captura desse íon com diferentes nucleófilos na síntese de amidas funcionalizadas (**Esquema 35**).<sup>46</sup>



**Esquema 35.** Estratégia para obtenção de amidas funcionalizadas.

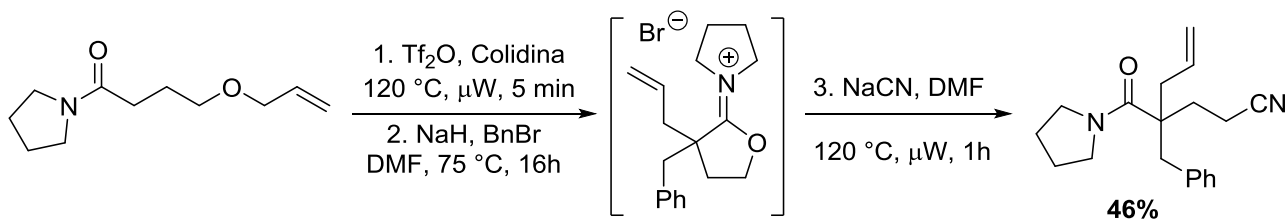
Diferentes nucleófilos foram utilizados e amidas com diversas funcionalidades foram obtidas em rendimentos moderados (**Tabela 2**).

<sup>46</sup> Peng, B.; Donovan, D.; Jurberg I.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16292.

**Tabela 2.** Produtos formados através da reação do imínio-éter **D** com diferentes nucleófilos.


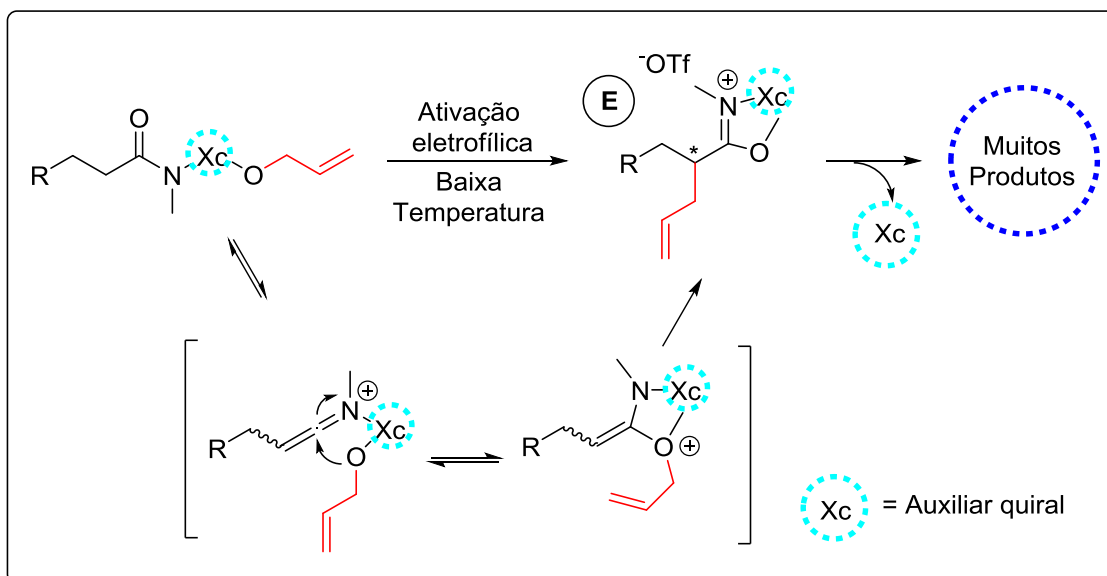
Nucleófilo	Produto	Rendimento
NaSPh		85 %
NaCN		62 %
NaN <sub>3</sub>		56 %
HN-pyrrolidine		47 %

A metodologia desenvolvida se mostrou capaz de formar três novas ligações carbono-carbono em uma reação *one pot*, em um processo que envolve um rearranjo [3,3] sigmatrópico, uma reação com um eletrófilo seguida de uma reação com um nucleófilo (**Esquema 36**).


**Esquema 36.** Estratégia para a formação de carbonos quaternários na posição  $\alpha$ -carbonila de amidas.

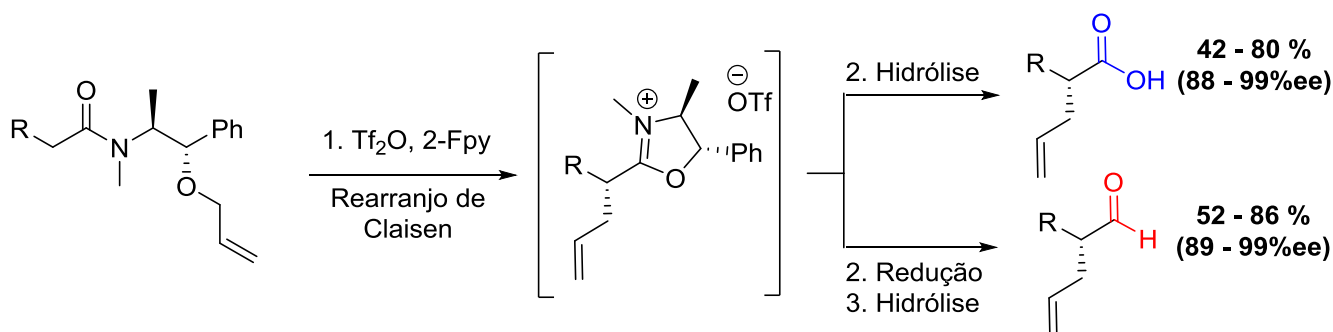
Após a obtenção de lactonas  $\alpha$ -aliladas e a utilização do intermediário imínio-éter na síntese de diversas amidas funcionalizadas, uma versão

assimétrica para a reação foi desenvolvida. A ideia baseia-se no emprego de auxiliares quirais como indutores de assimetria na transferência dos grupos alila na etapa do rearranjo de Claisen (**Esquema 37**).<sup>47</sup>



**Esquema 37.** Estratégia utilizada na obtenção de compostos carbonílicos enantiomericamente enriquecidos.

Após a otimização das condições reacionais e da escolha do melhor auxiliar quiral, neste caso a pseudoefedrina, tem-se que o intermediário **E** pode ser convertido no respectivo ácido carboxílico (após a etapa de hidrólise) ou convertido em um aldeído, mediante reação com K-Selectride seguida de hidrólise (**Esquema 38**).

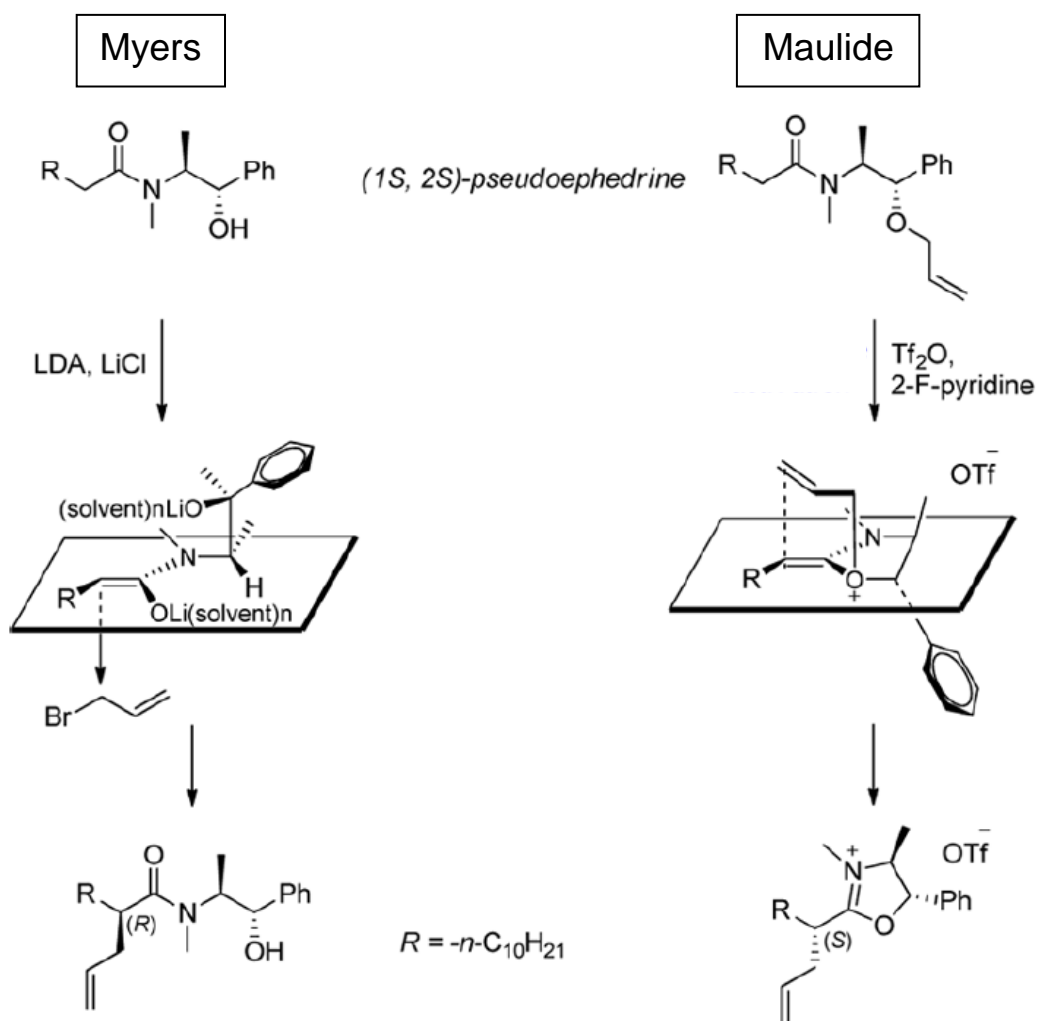


**Esquema 38.**  $\alpha$ -Alilação assimétrica de amidas para a formação de produtos enantioenriquecidos.

Ambas as classes de moléculas, ácidos carboxílicos e aldeídos, foram obtidas em bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos. A reação apresentou tolerância a diversos grupos funcionais, como cetonas, ésteres e alcinos terminais. Interessantemente, a estratégia desenvolvida é

<sup>47</sup> Peng, B.; Geerdink, D.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14968.

complementar ao método de alquilação de enolatos desenvolvido por Myers, que também emprega pseudoefedrina como fonte de quiralidade (**Esquema 39**).<sup>48</sup>



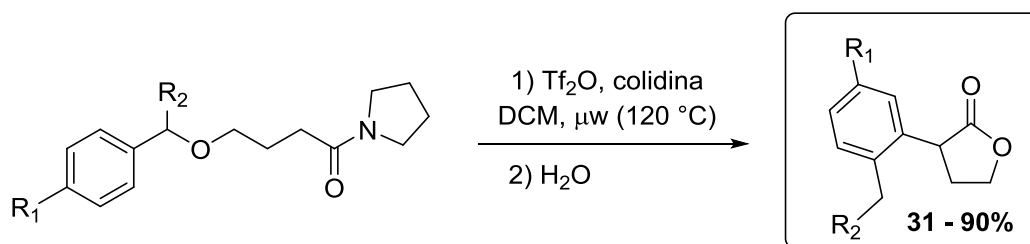
**Esquema 39.** Comparação entre a alquilação de Myers e a alquilação via ativação de amidas.

No método desenvolvido por Myers, assume-se que toda amida é convertida no enolato correspondente, e que a porção da molécula correspondente à pseudoefedrina bloqueia uma das faces do enolato, conduzindo a formação de compostos carbonílicos cuja estereoquímica final do produto alilado é *R*, em um processo intermolecular. Já no método que envolve a formação do intermediário imínio-éter, mediante ativação de amidas, com o mesmo auxiliar quiral (pseudoefedrina) obteve-se compostos carbonílicos com

<sup>48</sup> Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496.

configuração estereoquímica oposta, em um processo de transferência intramolecular do grupo alila.

Motivados por esses resultados, o grupo de pesquisa do Prof. Maulide publicou resultados para a  $\alpha$ -arilação de lactonas,<sup>49</sup> em um trabalho baseado na mesma estratégia utilizada na formação de lactonas  $\alpha$ -aliladas (**Esquema 40**).



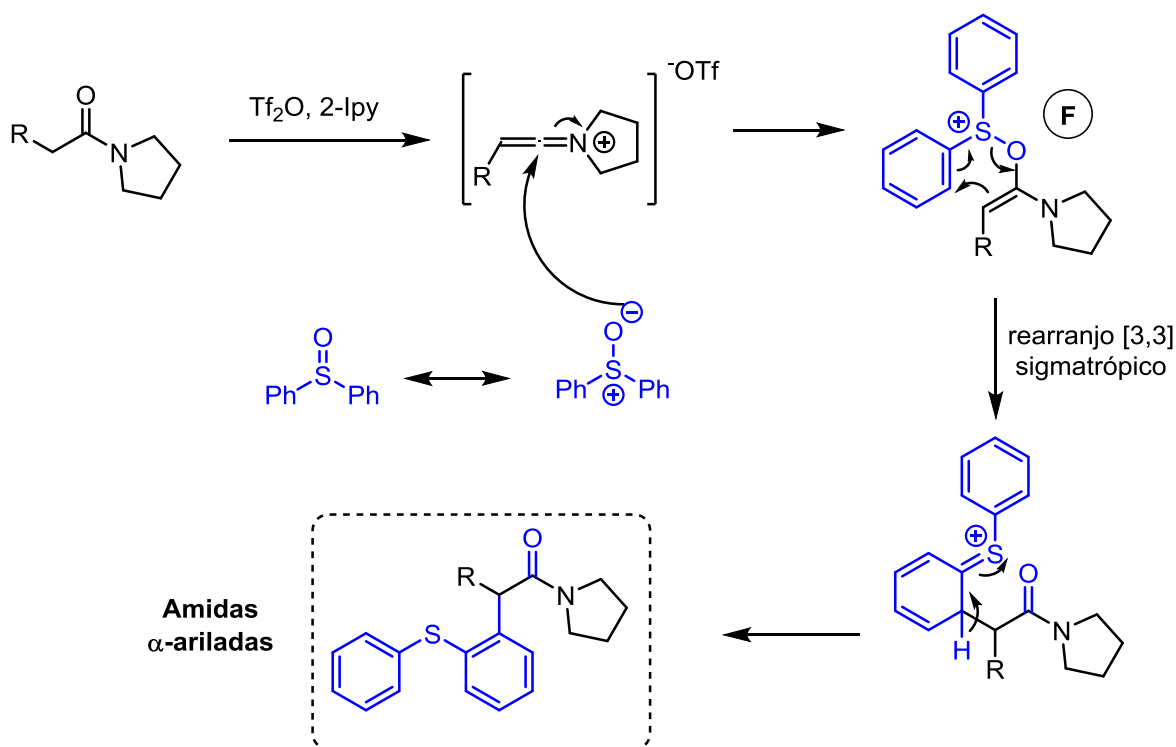
**Esquema 40.** Síntese de lactonas  $\alpha$ -ariladas.

Nesse contexto de reações de  $\alpha$ -arilação de compostos carbonílicos, em 2014 foram publicados 2 métodos complementares para a inserção direta de grupos arila em amidas na posição alfa. Essa estratégia baseia-se na utilização de amidas ou inamidas e sulfóxidos como fonte de grupos arila transferíveis.

A metodologia que envolve o uso de amidas e sulfóxidos<sup>50</sup> ocorre através de duas etapas reacionais: na primeira ocorre a ativação da amida com anidrido trifílico e 2-Iodopiridina, e na segunda o ataque nucleofílico do oxigênio do sulfóxido no carbono sp do cetenimínio, gerando o intermediário **F**, que posteriormente sofre um rearranjo de Claisen para dar origem à amida  $\alpha$ -arilada, conforme o mecanismo mostrado no **Esquema 41**. A força motriz para a formação dos produtos de interesse é a fraca ligação entre os átomos de enxofre e oxigênio, o que favorece o rearranjo [3,3] sigmatrópico.

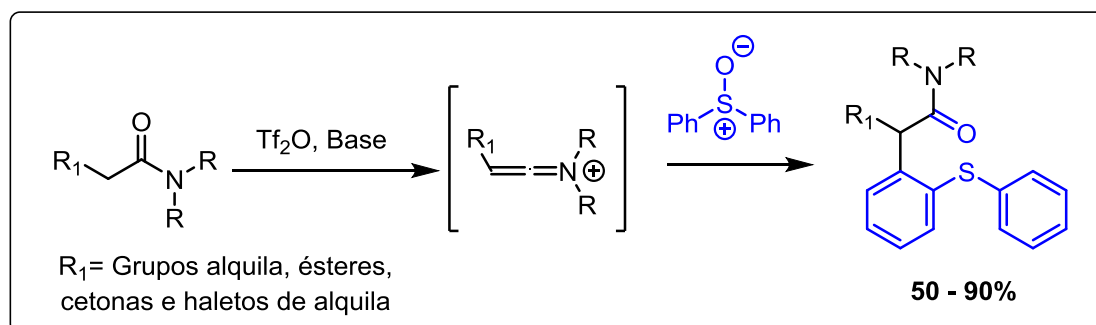
<sup>49</sup> Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide N. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4742.

<sup>50</sup> Peng, B.; Geerdink, D.; Farés, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462.



**Esquema 41.** Mecanismo geral da reação de  $\alpha$ -arilação de amidas mediante o uso de sulfóxidos.

Valendo-se dessa metodologia, diversas amidas  $\alpha$ -ariladas foram sintetizadas em bons rendimentos e a reação apresentou tolerância a diversos grupos funcionais, como ésteres, nitrilas, cetonas e haletos de alquila (**Esquema 42**).



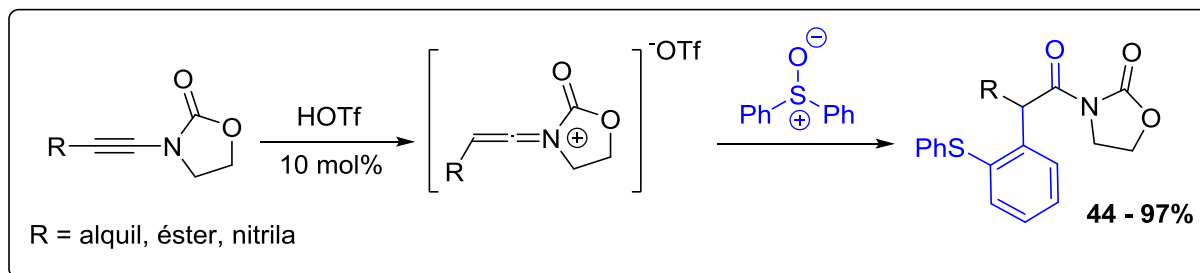
**Esquema 42.** Síntese de amidas  $\alpha$ -ariladas através da reação entre amidas e sulfóxidos.

De maneira complementar, os autores também desenvolveram uma metodologia para a arilação direta em inamidas.<sup>51</sup> De modo muito similar, essa transformação química envolve duas etapas: inicialmente a inamida reage com ácido trifílico (em quantidade catalítica) para a formação do sal de cetenimínio e

<sup>51</sup> Peng, B.; Huang, X.; Xie, L.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8718.

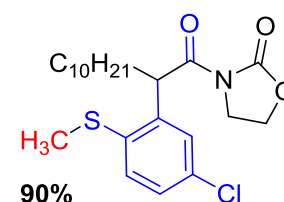
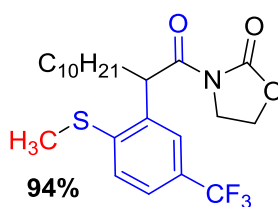
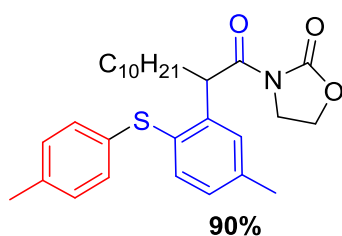
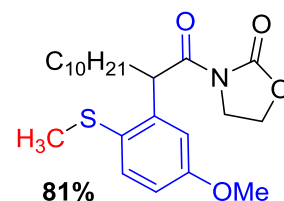
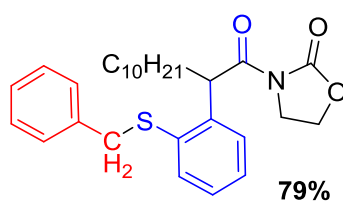
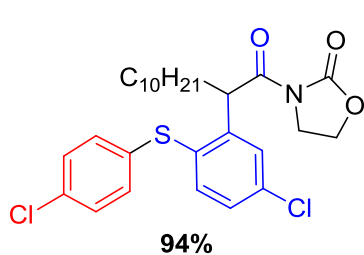
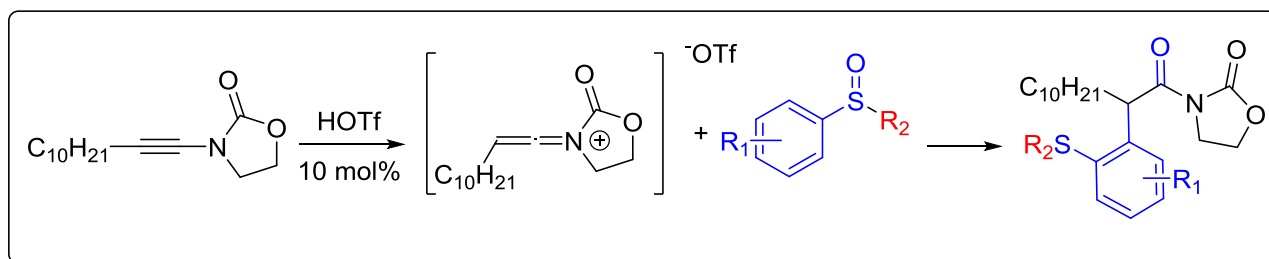


posteriormente essa espécie reage com diferentes sulfóxidos para dar origem a oxazolidinonas  $\alpha$ -ariladas. Valendo-se dessa metodologia, diversos compostos  $\alpha$ -arilados foram sintetizados em bons rendimentos e a reação apresentou tolerância a diversos grupos funcionais, como ésteres, nitrilas, cetonas e haletos de alquila (**Esquema 43**).



**Esquema 43.** Síntese de amidas  $\alpha$ -ariladas através da reação entre inamidas e sulfóxidos.

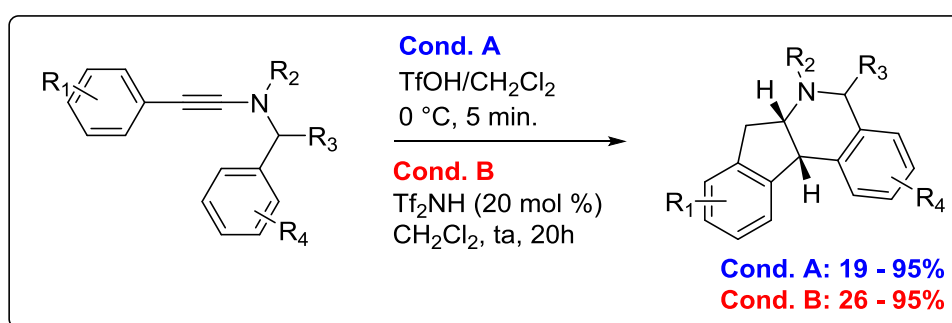
Além disso, diversos sulfóxidos não-simétricos ou com substituintes no anel aromático foram utilizados para ampliar a família de moléculas obtidas. (**Esquema 44**).



**Esquema 44.** Variação do nucleófilo nas reações de  $\alpha$ -arilação de inamidas.

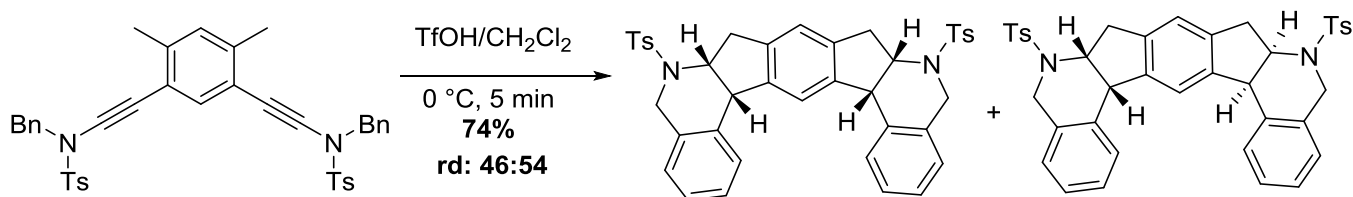
## Utilização de Sais de Cetenimínio em Processos de Ciclização e Policiclização

Evano e colaboradores publicaram recentemente o primeiro exemplo de uma reação de policiclização em cascata envolvendo íons cetenimínio. Para isso, diferentes inamidas foram ativadas mediante o uso de ácidos de Bronsted, que iniciaram a formação do intermediário reativo cetenimínio, e posteriormente um processo de ciclização em cascata para a formação de heterociclos nitrogenados policíclicos com controle total da diastereosseletividade (**Esquema 45**).<sup>52</sup>



**Esquema 45.** Reação de ciclização em cascata envolvendo intermediário cetenimínio.

A metodologia desenvolvida se mostrou capaz de formar produtos altamente complexos através de uma dupla ciclização catiônica em cascata. Nesse caso, o material de partida tem dois grupos inamida ligados a um anel aromático, e após a geração do cátion cetenimínio foram obtidos até sete anéis fundidos em bons rendimentos e curtos tempos reacionais (**Esquema 46**).

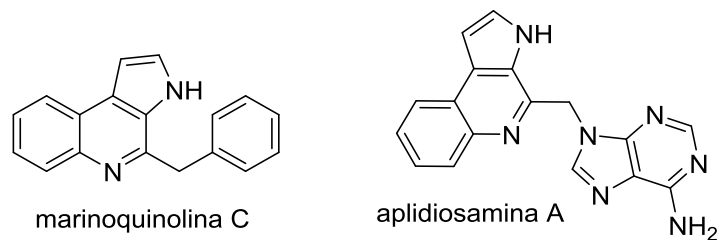


**Esquema 46.** Dupla policiclização a partir de Bis-Inamidas.

Processos de ciclização entre intermediários cetenimínio e arenos foram aplicados para a síntese de importantes compostos naturais bioativos, como

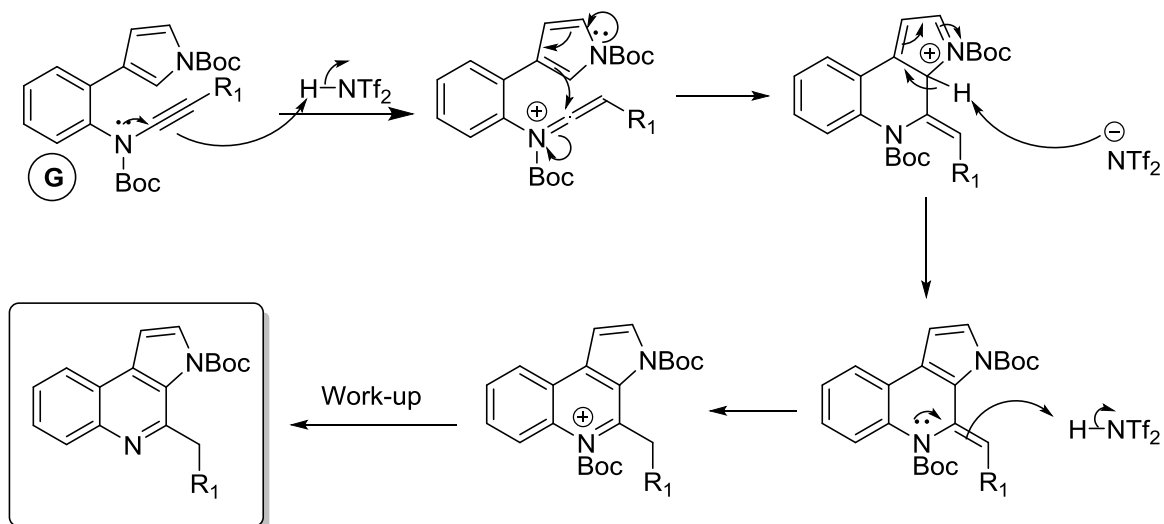
<sup>52</sup> Theunissen, C.; Métayer, B.; Henry, N.; Compain, G.; Marrot, J.; Martin-Mingot, A.; Thibaudeau, S.; Evano, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12528.

por exemplo a aplidiosamina A e marinoquinolina C, que possuem pronunciada atividade antimalárica e anticancerígena, respectivamente (**Figura 13**).<sup>53</sup>



**Figura 13.** Estrutura das moléculas marinoquinolina C e aplidiosamina A.

Nesse caso a estratégia sintética baseou-se em formar os produtos de interesse mediante uma etapa que envolve a ciclização intramolecular de um íon cetenimínio com a porção pirrol do composto, conforme o mecanismo mostrado no **Esquema 47**.



**Esquema 47.** Proposta mecanística para a formação dos produtos de interesse.

Os autores descrevem a etapa de ciclização como a etapa-chave na obtenção dos produtos naturais, uma vez que o material de partida **G** foi obtido em ótimos rendimentos mediante reações de acoplamento muito bem estabelecidas na literatura. Os rendimentos obtidos na etapa chave da formação do produto foram 74% para a marinoquinolina C e 91% para a aplidiosamina A.

Diversos trabalhos que apresentam uma estratégia sintética similar foram publicados nos últimos anos<sup>54</sup> e essa reação se tornou uma atraente

<sup>53</sup> Yamoaka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957.

ferramenta para a síntese de produtos naturais ou moléculas que apresentam anéis fundidos na sua estrutura.

## 2.7 Reagentes organometálicos

Considerando a reatividade das espécies organometálicas, que em geral é maior com o aumento do caráter iônico da ligação C-M, ou seja, quanto maior a diferença de eletronegatividade entre esses átomos, mais reativa será a espécie, (**Figura 14**) é possível observar que compostos orgânicos de lítio e magnésio apresentam alta reatividade.<sup>55</sup> Como consequência da maior reatividade desses reagentes, eles apresentam baixa seletividade em reações onde existem mais de um eletrófilo presente na molécula, sendo necessário um controle rigoroso nas condições reacionais.



**Figura 14.** Aumento da diferença de eletronegatividade da ligação C-M.

Em contrapartida, compostos organometálicos formados pelos átomos de zinco, estanho e boro formam ligações covalentes com o átomo de carbono. Conseqüentemente, essas espécies apresentam uma menor reatividade frente a eletrófilos, tolerando assim a presença de muitos grupos funcionais.<sup>59</sup>

Dessa forma, os reagentes organozinco são uma interessante alternativa para a elaboração de metodologias quimiosseletivas em reações nas quais o material de partida possui diferentes eletrófilos.

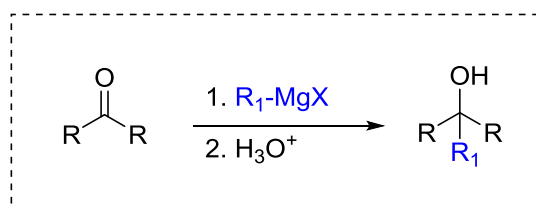
### Reagentes de Grignard

Desenvolvidos no início do século XX por Vitor Grignard, os reagentes organomagnésio do tipo RMgX (R = alquil, aril, alquinil e X = halogênio),

<sup>54</sup> (a) Percheron, V. E.; Catak, S.; Zurwerra, D.; Staiger, R.; Lachia, M.; Mesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2446. (b) Lumbroso, A.; Behra, J.; Kolleth, A.; Dakas, P-Y.; Karadeniz, U.; Catak, S.; Mossé, S.; Mesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6545. (c) Zhang, Y.; Hsung, P. R.; Zhang, X.; Huang, J.; Slafer, W. B.; Davis, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1047.

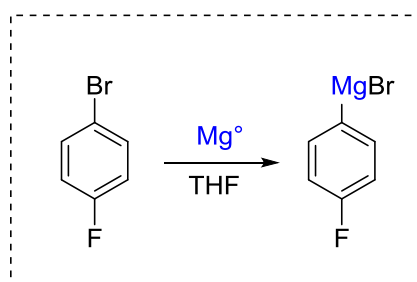
<sup>55</sup> Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.

formados através de uma reação de um haleto de alquila com magnésio metálico em éter etílico, é uma das alternativas mais versáteis para a formação de alcoóis mediante reação com compostos carbonílicos (**Esquema 48**).



**Esquema 48.** Formação de alcoóis mediante reação entre compostos carbonílicos e reagentes de Grignard.

A inserção do magnésio na ligação C-X ocorre mais facilmente conforme mais deficiente em elétrons for a interação entre o carbono e o átomo de halogênio. Dessa forma, utilizando como exemplo a molécula 4-bromo-1-fluorobenzeno, o reagente de Grignard formado será oriundo da inserção do Mg na ligação C-X mais fraca, neste caso, na ligação C-Br (**Esquema 49**).



**Esquema 49.** Inserção do Mg metálico na ligação C-X mais fraca.

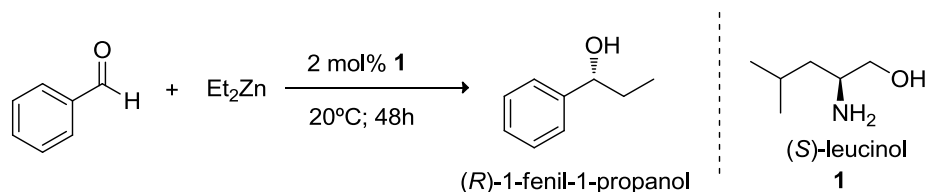
## Reagentes organozinco

Dentre os compostos organometálicos utilizados em reações assimétricas de obtenção de alcoóis quirais, destacam-se os reagentes organozinco. Como mencionado, essas espécies possuem a vantagem de serem menos reativas frente a compostos carbonílicos, quando comparados aos compostos orgânicos de lítio e magnésio, por exemplo. Assim, a reação direta de reagentes organozinco a compostos carbonílicos é mais lenta e consequentemente mais seletiva.

Apesar dos primeiros compostos organozinco, o dimetilzinco e o dietilzinco, terem sido sintetizados em 1849 por Frankland,<sup>56</sup> a aplicação destes compostos para a formação seletiva de ligações carbono-carbono em síntese orgânica é recente e, cada vez mais vem ganhando destaque.

<sup>56</sup> Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, 20, 2940.

A primeira reação de adição enantiosseletiva utilizando um composto diorganozinco foi publicada em 1984 por Oguni e Omi. Esta reação consistiu na adição de dietilzinco ao benzaldeído na presença de uma quantidade catalítica do ligante quiral (S)-leucinol **1** levando a formação do (R)-1-fenil-1-propanol com enantiosseletividade moderada de 49% ee (**Esquema 50**).<sup>57</sup>



**Esquema 50.** Primeira reação de adição enantiosseletiva de um composto diorganozinco.

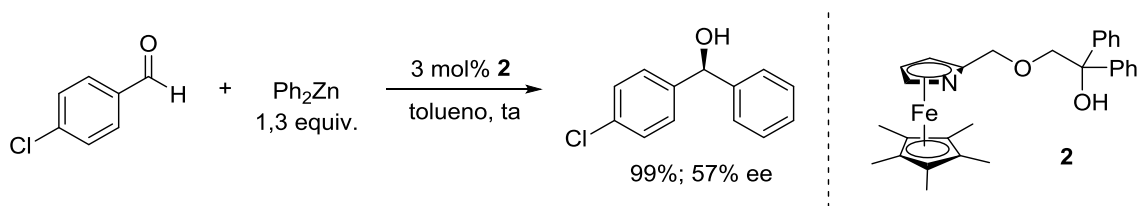
Após a obtenção da (R)-1-fenil-1-propanol com moderada enantiosseletividade, muitos estudos foram estabelecidos para o desenvolvimento de ligantes nas reações de alquilação assimétrica envolvendo reagentes organozinco. Dessa forma, um grande progresso foi feito na adição assimétrica catalítica desses compostos a aldeídos, utilizando uma gama de ligantes quirais, obtendo-se produtos com excelentes excessos enantioméricos para diversos tipos de substratos.<sup>58</sup>

A reação de arilação de compostos carbonílicos utilizando o reagente  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  também é muito explorada na literatura. Fu e colaboradores divulgaram em 1997<sup>59</sup> o primeiro exemplo de uma adição catalítica enantiosseletiva de difenilzinco a aldeídos, em que o  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  reage com o 4-clorobenzaldeído na presença de quantidade catalítica do azaferroceno **2**, ligante quiral planar, gerando quantitativamente o diarilmetanol desejado com somente 57% ee (**Esquema 51**).

<sup>57</sup> Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823.

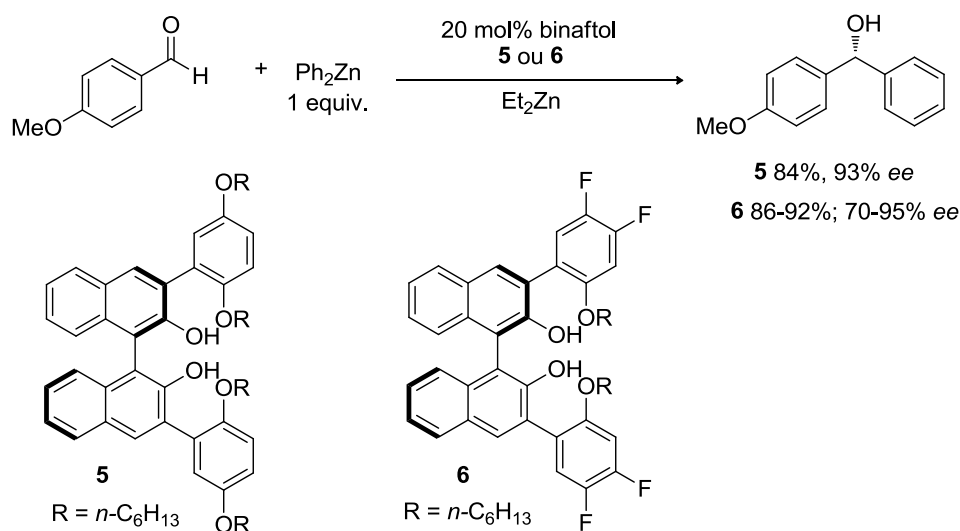
<sup>58</sup> Para revisões sobre adições de organozinco a compostos carbonílicos, ver: a) Noyori, R.; M. Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994; ch. 5. d) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757.

<sup>59</sup> Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 444.



**Esquema 51.** Adição enantiosseletiva de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  proposta por Fu.

Após a obtenção de baixos ee obtidos na reação de arilação aplicando o reagente  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  e o ligante **2**, muitos ligantes foram desenvolvidos com o intuito de promover maior seletividade para a reação. A primeira reação de arilação com alta enantiosseletividade foi descrita por Pu em 1999.<sup>60</sup> Neste trabalho, um equivalente de difenilzínco puro reagiu com o aldeído aromático na presença de 20 mol% do ligante binaftol **5**, resultando no diarilmetanol com 86% de rendimento e 94% ee (**Esquema 52**).



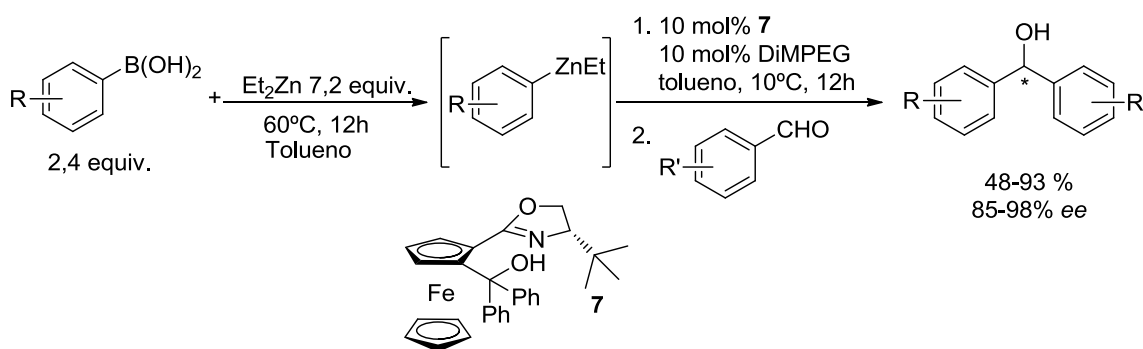
**Esquema 52.** Arilação com alta enantiosseletividade proposta por Pu.

No entanto, a maior parte das metodologias existentes para a arilação de compostos carbonílicos com o difenilzínco apresenta a desvantagem de utilizar quantidades estequiométricas ou até mesmo um excesso, desse reagente, que além de ser caro e sensível à umidade é muito reativo quando comparado ao dietilzínco, ocasionando uma competição entre o caminho reacional catalisado e o não-catalisado.

<sup>60</sup> Huang, W.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222.

Para solucionar o problema da reatividade do difenilzinco e para proporcionar um maior número de grupos arila transferíveis a compostos carbonílicos, uma vez que existem comercialmente apenas três tipos de reagentes organozinco – o  $\text{Me}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Et}_2\text{Zn}$  e o  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  - Bolm e colaboradores, em 2002,<sup>61</sup> sugeriram uma nova metodologia muito interessante, em que se aproveita o uso de ácidos borônicos como fonte de espécies aromáticas nucleofílicas para realizar a troca boro-zinco,<sup>62</sup> formando *in situ* o reagente misto aril-zinco-etil a partir da reação com o dietilzinco. Essa metodologia apresenta diversas vantagens, tais como a menor reatividade do reagente misto  $\text{PhZnEt}$  se comparado com o  $\text{Ph}_2\text{Zn}$ , o que favorece o desenvolvimento de reações seletivas, e permite uma variedade maior de grupos arila transferíveis, visto que existe uma grande quantidade de ácidos borônicos comercialmente disponíveis.

Bolm utilizou o ligante **7** na presença de 10 mol % de DiMPEG para observar a formação de diarilmetanóis a partir desse novo mecanismo (**Esquema 53**). Os resultados atingidos foram excelentes já que os altos rendimentos e seletividades observadas anteriormente permaneceram praticamente inalterados, comprovando a versatilidade desse novo método.



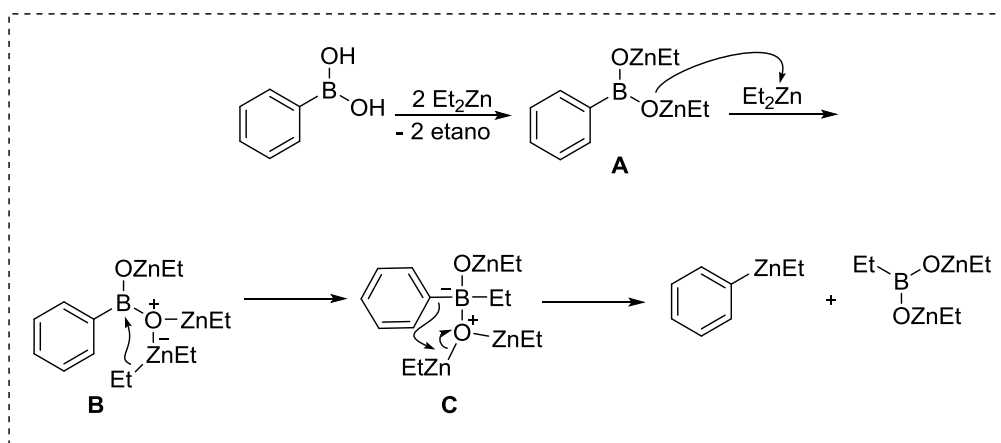
**Esquema 53.** Metodologia proposta por Bolm e colaboradores utilizando ácidos borônicos.

<sup>61</sup> Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.

<sup>62</sup> Para reações de transmetalção B-Zn ver: a) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449.  
b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 170.



Baseados em estudos teóricos e experimentais, Maseras e Pericàs,<sup>63</sup> em 2008, propuseram um mecanismo para a formação do intermediário aril-zinco-etil (ArZnEt). Este intermediário é formado basicamente através de duas trocas Boro-Zinco, em que a primeira envolve a troca Zn-B e, a segunda B-Zn, conforme pode ser observado no **Esquema 54**.

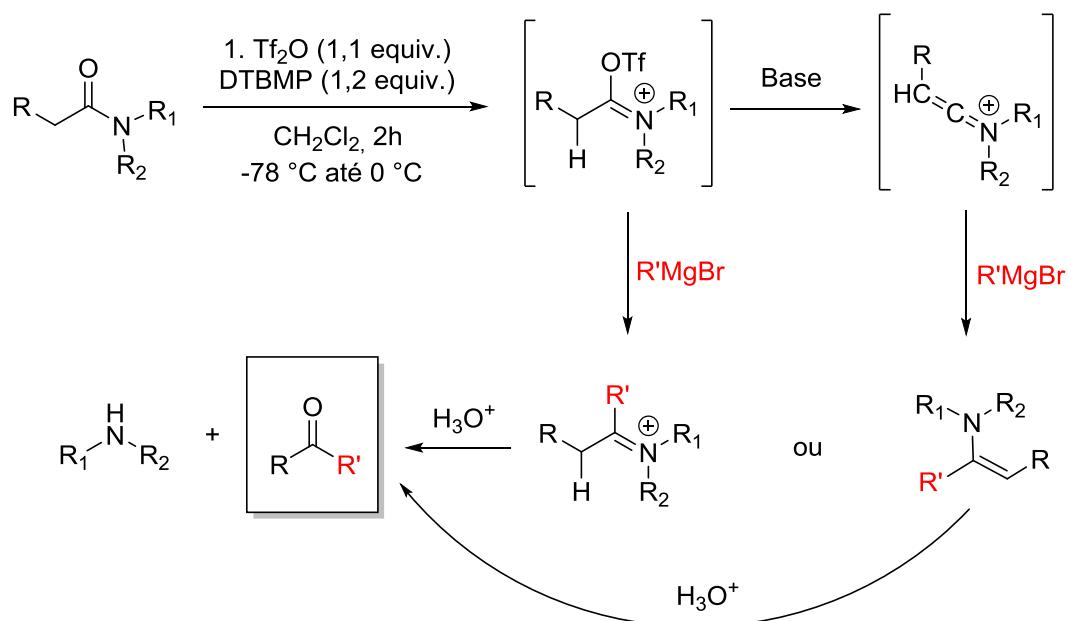


**Esquema 54.** Mecanismo proposto para a troca B-Zn.

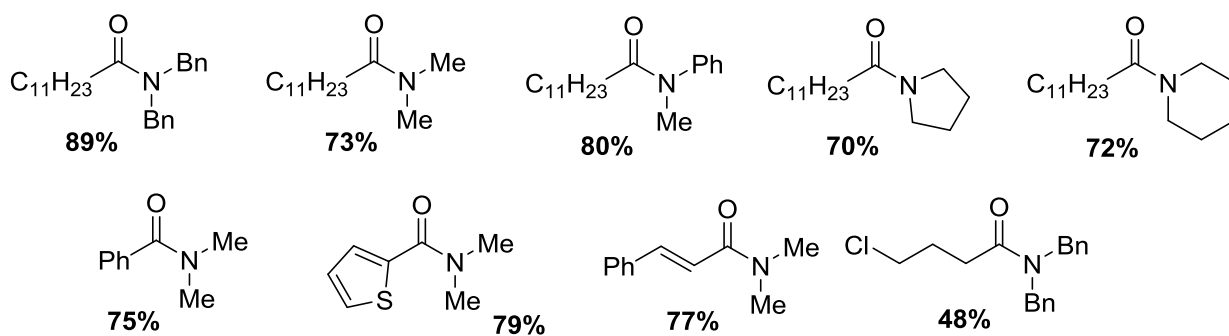
Na primeira etapa da reação, quando o dietilzinco é adicionado ao ácido borônico, ocorre a abstração dos dois hidrogênios ácidos levando a formação do intermediário **A** com a liberação de duas moléculas de etano. Este intermediário **A** reage com uma terceira molécula de dietilzinco conduzindo a espécie **B** a qual sofre a troca Zn-B, ou seja, um grupo etil é transferido do Zn para o B formando o intermediário **C**. Uma segunda troca ocorre no intermediário **C**, desta vez B-Zn, onde o grupo fenil ligado ao boro é transferido para o zinco, levando a formação da espécie ativa PhZnEt.

**Concomitantemente** com a execução do presente projeto, Huang e colaboradores publicaram um trabalho muito semelhante ao dessa dissertação de mestrado. O artigo envolve o mesmo planejamento sintético de ativação de amidas terciárias mediante o uso de anidrido trifílico e uma base derivada da piridina, e a subsequente reação do intermediário cetenimínio com reagentes de Grignard, para a formação de cetonas após a etapa de hidrólise (**Esquema**

<sup>63</sup> Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.

55).<sup>64</sup>

**Esquema 55.** Estratégia de Huang para a formação de cetonas.

Huang obteve sucesso empregando diversas amidas (**Figura 15**) e diversos reagentes de Grignard, como o brometo de butilmagnésio e o brometo de fenilmagnésio. Além disso, através de uma simples extração ácido-base foi possível a recuperação da porção amina, que inicialmente estava ligada na molécula do material de partida. Além disso, a reação desenvolvida apresentou tolerância a diversos grupos funcionais, tais como nitrilas, haletos de alquila e ésteres.


**Figura 15.** Diferentes amidas utilizadas na formação de cetonas.

<sup>64</sup> Huang, P-Q.; Wang, Y.; Xiao, K-J.; Huang, Y-H. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4248.

---

## **Capítulo 3**

### *Apresentação e Discussão dos Resultados*

---

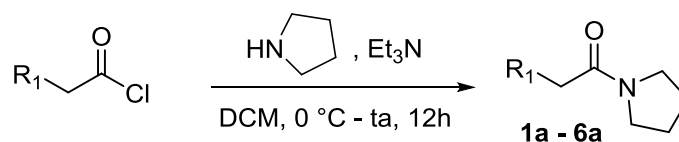
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nos tópicos a seguir serão apresentados e discutidos os resultados referentes a síntese de cetonas através de reações entre sais de cetenimínio e reagentes organometálicos de zinco e magnésio, bem como estudos de RMN para a verificação da formação dos intermediários reativos. Inicialmente será apresentada a preparação dos materiais de partida, as amidas terciárias **1a** – **6a**, e a subsequente utilização desses compostos na geração dos cátions cetenimínios, seguida da reação dos mesmos com reagentes organometálicos de zinco. Por fim, serão mostradas as reações entre os reagentes de Grignard e os intermediários reativos para a formação das cetonas de interesse.

#### 3.1 Síntese de amidas a partir dos correspondentes cloretos ácidos

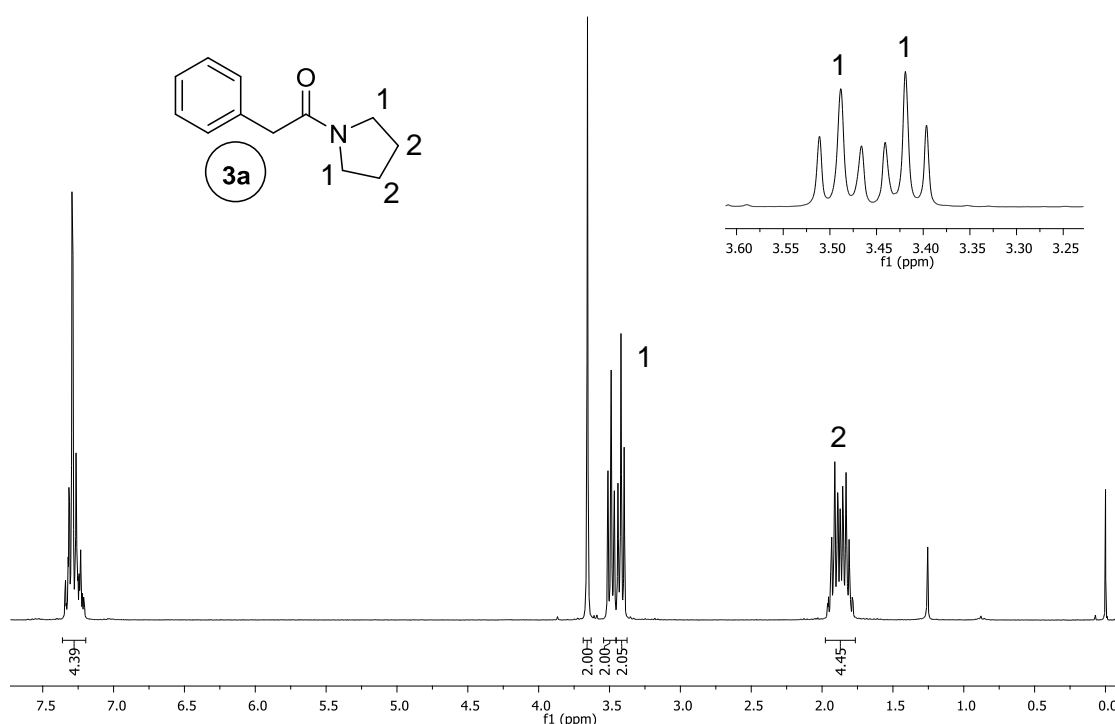
Todas as amidas **1a** – **6a** foram obtidas através do mesmo procedimento reacional. Para a obtenção desses compostos, realizou-se uma reação de substituição acílica em diversos cloretos ácidos com a pirrolidina, na presença de excesso de trietilamina, em diclorometano. Os rendimentos obtidos ficaram compreendidos entre 72 a 94% (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Resultados obtidos na síntese das amidas **1a** – **6a**.



Produto	Substituinte R <sub>1</sub>	Rendimento (%)
<b>1a</b>	Isopropila ( <i>i</i> -Pr)	89
<b>2a</b>	Terc-butila ( <i>t</i> -Bu)	85
<b>3a</b>	Fenila (Ph)	72
<b>4a</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	94
<b>5a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	89
<b>6a</b>	Cicloexila (Cy)	91

A comprovação estrutural das amidas **1a** – **6a** foi feita através de análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 16**) foram observados os sinais do grupo pirrolidina, um multiplete entre 1,77 – 1,97 ppm, referente aos hidrogênios das posições 3 e 4, e dois tripletos em 3,42 e 3,49 ppm, referentes aos hidrogênios das posições 2 e 5 da pirrolidina. É interessante observar que os hidrogênios das posições 3 e 4 e das posições 2 e 5 não são quimicamente equivalentes. Isso ocorre porque a ligação N-C=O possui um caráter de dupla ligação, devido ao efeito de ressonância apresentado pelo grupo amida, o que deixa a ligação C-N com rotação limitada.



**Figura 16.** Espectro da RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **3a**.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também comprova a não equivalência química entre os grupos das posições 3 e 4, e 2 e 5 da pirrolidina na amida **3a**. Caso a ligação C-N apresentasse livre rotação, seriam observados 3 diferentes picos na região dos carbonos alifáticos, mas no espectro da **Figura 17** são observados 5 diferentes picos, evidenciando que todos os carbonos alifáticos da amida **3a** estão em ambientes químicos diferentes.

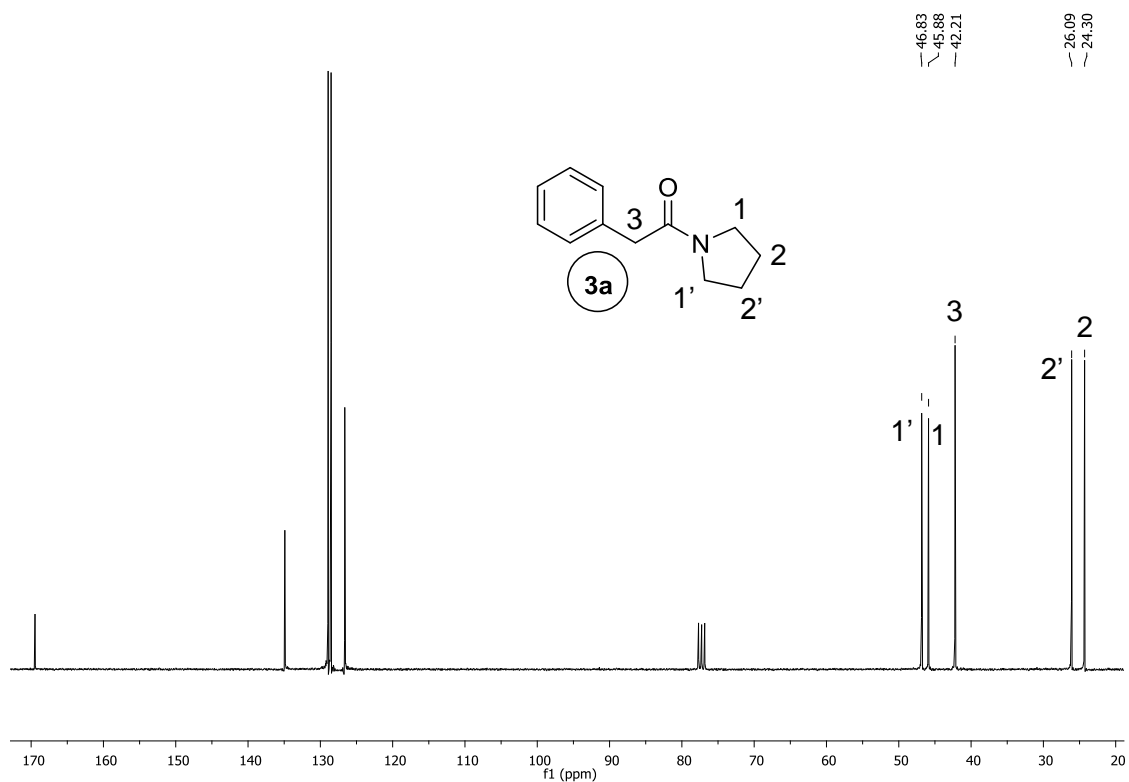
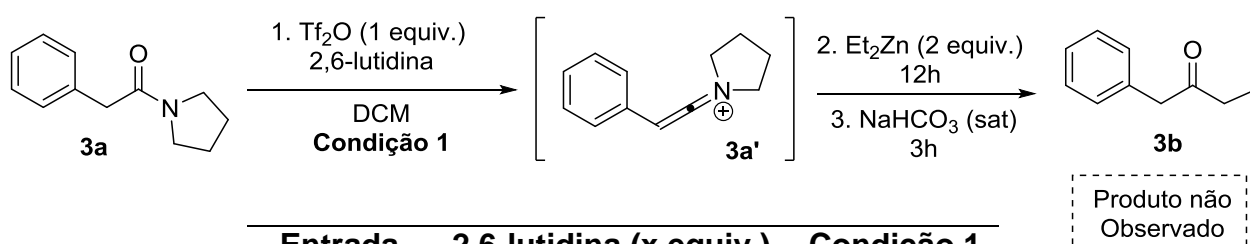


Figura 17. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **3a**.

### 3.2 Reações entre sais de cetenímínio e reagentes organozinco

De posse dessas amidas, a primeira reação testada foi a adição do reagente organometálico dietilzinco ao sal de cetenímínio derivado de **3a**. Inicialmente foram estudadas as melhores condições de geração do intermediário eletrofílico. Conforme é observado na tabela a seguir, nas primeiras reações utilizaram-se quantidades equimolares de Tf<sub>2</sub>O e 2,6-lutidina, tanto à t.a. quanto a 0 °C, durante 5-20 min (**Tabela 4**, entradas 1 – 5). Embora diversas condições de reação tenham sido testadas, o produto de interesse, a 1-fenil-2-butanona, não foi obtido em nenhuma das tentativas. Nem mesmo com o aumento da quantidade de base para três equivalentes, que frequentemente fornece bons resultados,<sup>50</sup> foi possível verificar a formação do produto **3b** (entradas 6 - 8).

**Tabela 4.** Estudo das condições iniciais para a formação da cetona **3b**.



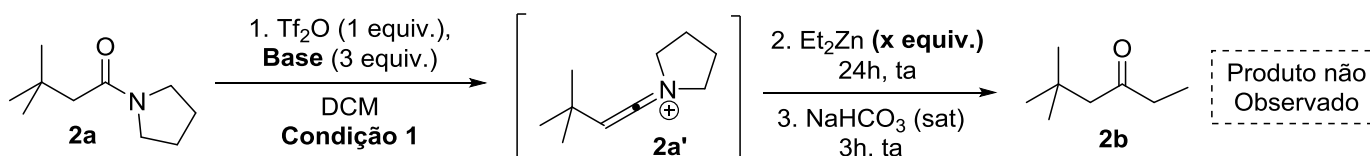
Entrada	2,6-lutidina (x equiv.)	Condição 1
1	(1,0 equiv.)	ta, 5 min
2	(1,0 equiv.)	ta, 10 min
3	(1,0 equiv.)	ta, 20 min
4	(1,0 equiv.)	0 °C, 10 min
5	(1,0 equiv.)	0 °C, 15 min
6	(3,0 equiv.)	0 °C, 15 min
7	(3,0 equiv.)	0 °C, 60 min
8	(3,0 equiv.)	ta, 15 min

Na literatura são descritos poucos exemplos de substratos conjugados ao sistema heterocumuleno para os quais se têm obtido sucesso em reações que envolvem a química dos intermediários cetenimínios. Devido a isso, foram testadas reações utilizando a amida **2a**, pois este composto além de não apresentar na sua estrutura essa característica, possui um peso molecular em

que após a transformação do substrato em cetona, a mesma não apresente um ponto de ebulição muito baixo, evitando perdas por evaporação.

Nesses novos testes, baseando-se em trabalhos da literatura,<sup>50</sup> utilizou-se como condição padrão um equivalente de anidrido trifílico, três equivalentes de 2,6-lutidina, em um tempo de 15 minutos a 0 °C, para a geração do intermediário eletrofílico (**Tabela 5**, entrada 1). Contudo, embora diversas condições de tempo e temperatura para a formação do sal de cetenimínio **2a'** tivessem sido estudadas (entradas 1 – 5), o produto de interesse, a 5,5-dimetilexanona, não foi obtido. Nem mesmo variações no tipo de base (entradas 8 – 9 e 11 – 12) e na quantidade de reagente organozinco (entradas 6 - 7, 11 e 14), conduziram a formação da cetona **2b**. Acreditando que a baixa nucleofilicidade do reagente organozinco poderia estar influenciando na não formação do produto de interesse, foi adicionado o ligante aminonaftol **7a** (entrada 10), previamente utilizado com sucesso por nosso grupo de pesquisa<sup>65</sup>, para aumentar a nucleofilicidade do reagente organozinco. Ainda assim, não houve formação do composto **2b**.

**Tabela 5.** Estudo das condições iniciais para a formação da cetona **2b**.



Entrada	Base (3 equiv.)	Condição 1	Et <sub>2</sub> Zn (x equiv.)
1	2,6-lutidina	0 °C, 15 min	2 equiv.
2	2,6-lutidina	ta, 15 min	2 equiv.
3	2,6-lutidina	0 °C, 60 min	2 equiv.
4	2,6-lutidina	ta, 5 min	2 equiv.
5	2,6-lutidina	0 °C, 5 min	2 equiv.
6	2,6-lutidina	0 °C, 15 min	4 equiv.
7	2,6-lutidina	0 °C, 15 min	6 equiv.
8	2,4-lutidina	0 °C, 15 min	2 equiv.

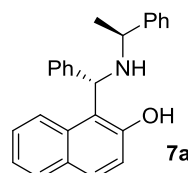
<sup>65</sup> Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S.; Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lütke, D. S. *Tetrahedron* **2015**, *70*, 1202.



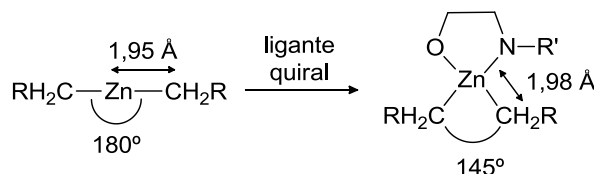
Tabela 5. Continuação.

9	2-bromopiridina	0 °C, 15 min	2 equiv.
10	2,6-lutidina	0 °C, 15 min	2 equiv. *
11	2,4-lutidina	0 °C, 15 min	4 equiv.
12	2-Iodopiridina	0 °C, 15 min	2 equiv.
13	2-Iodopiridina	ta, 15 min	2 equiv.
14	2-Iodopiridina	0 °C, 15 min	4 equiv.

\*Foi utilizado o ligante **7a** na quantidade de 10 mol%.



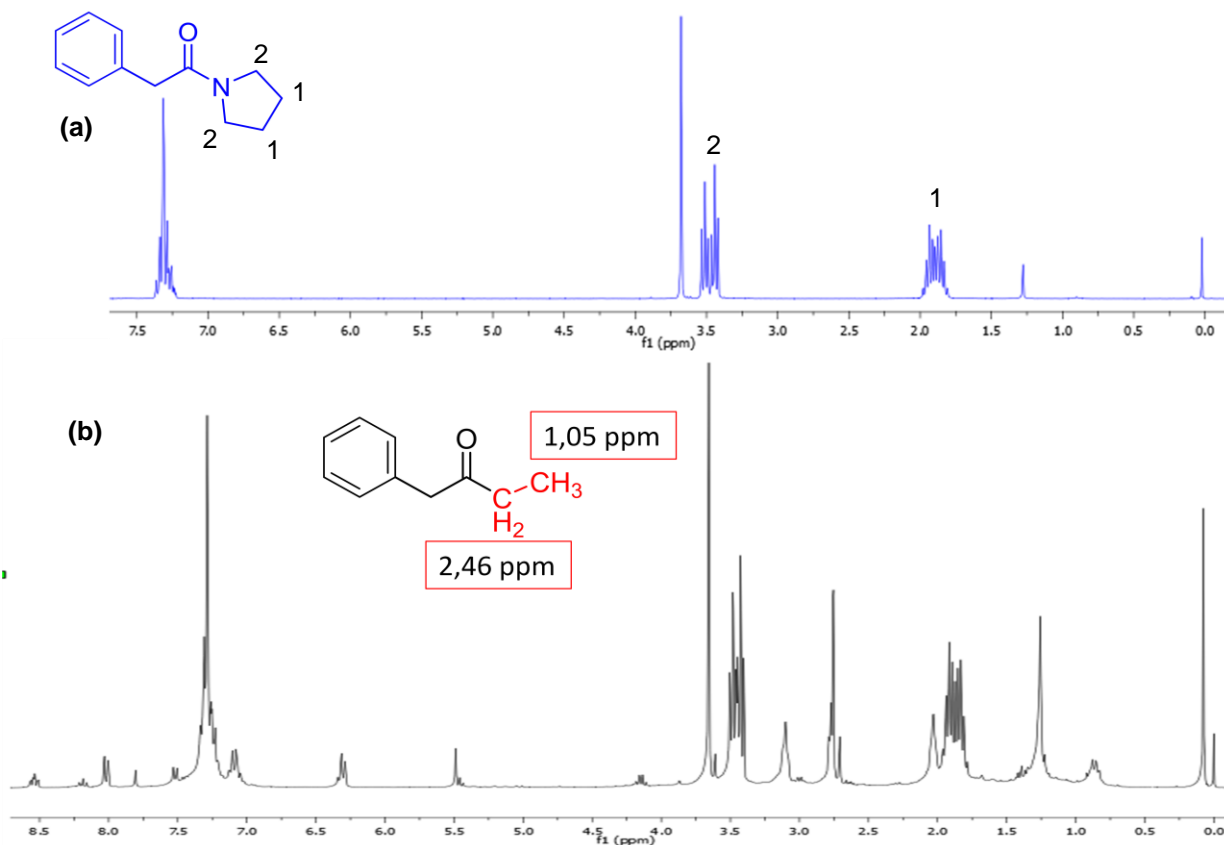
A utilização do ligante modifica a geometria do reagente organozinco, que de linear passa a apresentar uma estrutura aproximadamente tetraédrica, com um ângulo de ligação em torno de 145°, resultando no aumento do comprimento de ligação C-Zn (de 1,95 Å para 1,98 Å). Isto significa que há uma diminuição da energia de ligação e, conseqüentemente, ocorre um aumento da nucleofilicidade dos grupos alquílicos ligados ao átomo de Zn (**Figura 18**).<sup>66</sup>



**Figura 18.** Mudança estrutural de um composto  $R_2Zn$  pela complexação de um ligante quiral.

As reações envolvendo amidas ativadas e compostos organozinco mostraram, após a etapa de extração, o mesmo padrão de RMN-<sup>1</sup>H, indicando que o material de partida permaneceu intacto (**Figura 19**). Caso o produto de interesse fosse formado, a 1-fenil-2-butanona, seria observado no espectro os sinais referentes ao grupo etila, um tripleto em 1,05 ppm e um quarteto em 2,46 ppm. Além disso, os hidrogênios relativos à porção pirrolidina não seriam mais vistos, uma vez que esse composto nitrogenado é removido da fase orgânica na etapa de extração da reação.

<sup>66</sup> (a) Hursthouse, M. B.; Montevalli, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 139. (b) Dimitrov, V.; Kamenova-Nacheva, M. *J. Univ. Chem. Technol. Metallurgy* **2009**, *44*, 317.

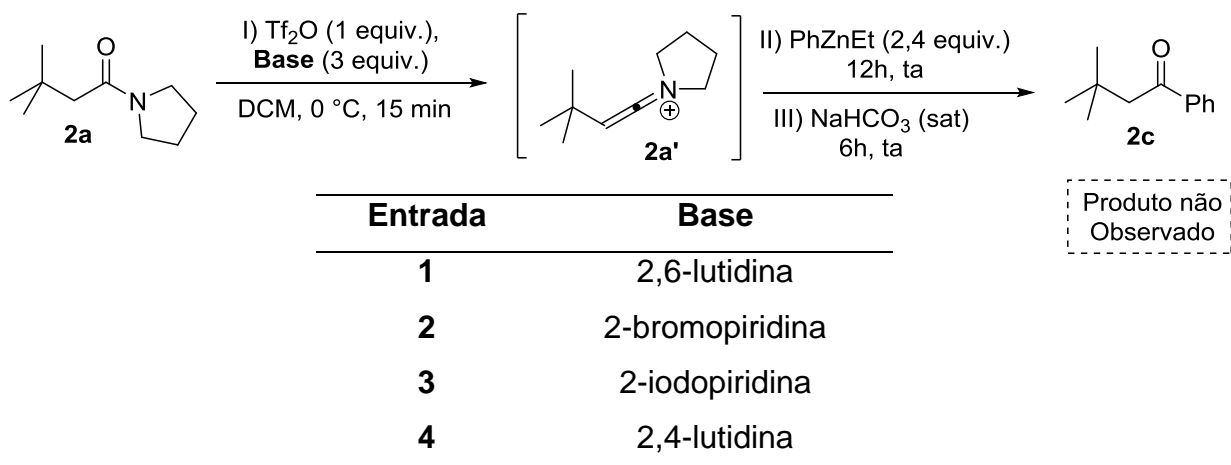


**Figura 19.** Espectros do material de partida (a) e do bruto da reação entre o cátion cetenimínio **3a'** e dietilzinco (b).

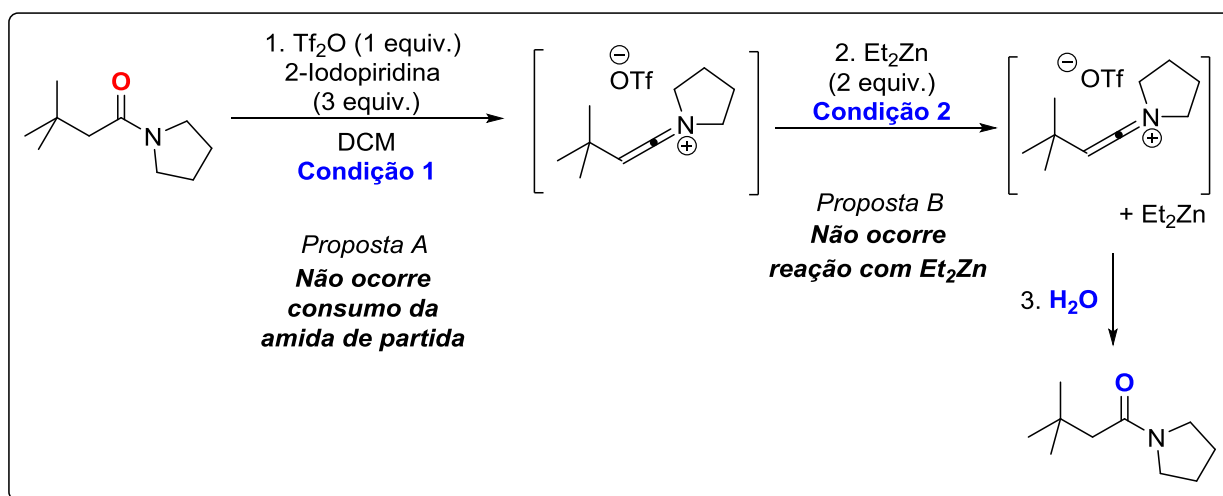
Em virtude do insucesso das reações envolvendo os sais de cetenimínio com dietilzinco, foram realizados novos experimentos utilizando o reagente misto ArZnEt, formado mediante uma reação de troca boro-zinco,<sup>67</sup> com o cátion cetenimínio **2a'**. Nesse conjunto de reações, foram empregadas diferentes bases, como a 2,6-lutidina, 2,4-lutidina, 2-Brpy e a 2-lpy (**Tabela 6**, entradas 1 - 4), no entanto, em nenhum dos testes foi observada a formação da cetona **2c**.

<sup>67</sup> Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962.

**Tabela 6.** Estudo das condições iniciais para a formação da cetona **2c**.



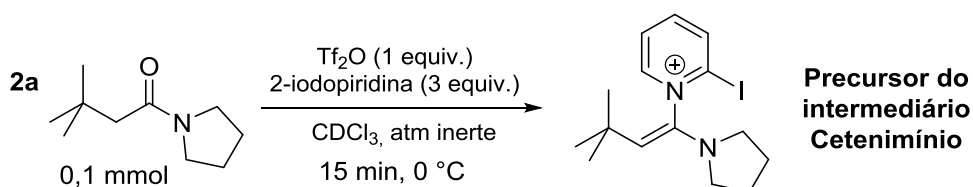
Devido às frustradas tentativas na síntese de cetonas a partir de amidas, foram realizados estudos de RMN-<sup>1</sup>H na tentativa de identificar se o problema estava na geração do intermediário reativo (condição 1) ou na etapa de adição do reagente organometálico (condição 2), uma vez que, se o Et<sub>2</sub>Zn não fosse reativo perante os sais de cetenimínio, a adição de água na etapa de hidrólise conduziria à formação da amida de partida (**Esquema 56**).



**Esquema 56.** Propostas para verificação dos problemas na reação entre sais de cetenimínio e reagentes organozinco.

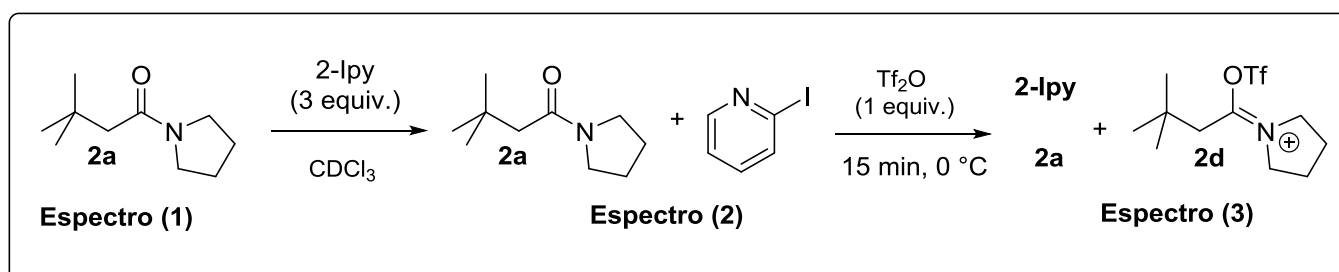
Para investigar a *Proposta A*, a reação estudada foi feita em um tubo de RMN de 5 mm, com septo apropriado para sistemas inertes, e envolveu o uso da 2-iodopiridina (3 equiv.), anidrido trifílico (1 equiv.), CDCl<sub>3</sub> como solvente, e a amida **2a** na quantidade de 0,1 mmol, em condições anidras e sob atmosfera

inerte. O tempo esperado foi de aproximadamente 15 minutos em uma temperatura de 0 °C (**Esquema 57**).



**Esquema 57.** Condições reacionais utilizadas no primeiro estudo de RMN.

Para compreender de uma maneira mais clara as transformações químicas ocorridas na etapa de formação do sal de cetenimínio, foram adquiridos espectros sequenciais de RMN-<sup>1</sup>H após a adição de cada reagente (**Esquema 58**). O primeiro espectro da série (vermelho) contém apenas a amida **2a**, o segundo (verde) foi adquirido após a adição da 2-iodopiridina, no qual foi possível observar que nenhuma transformação química ocorreu com o material de partida apenas com a adição da base. O último espectro da série (azul) foi obtido 15 minutos após a adição do anidrido trifílico e evidencia que a reação somente ocorre após a sua adição (**Figura 20**).



**Esquema 58.** Estudo de RMN feito através da adição sequencial dos reagentes 2-ipy e  $\text{Tf}_2\text{O}$ .

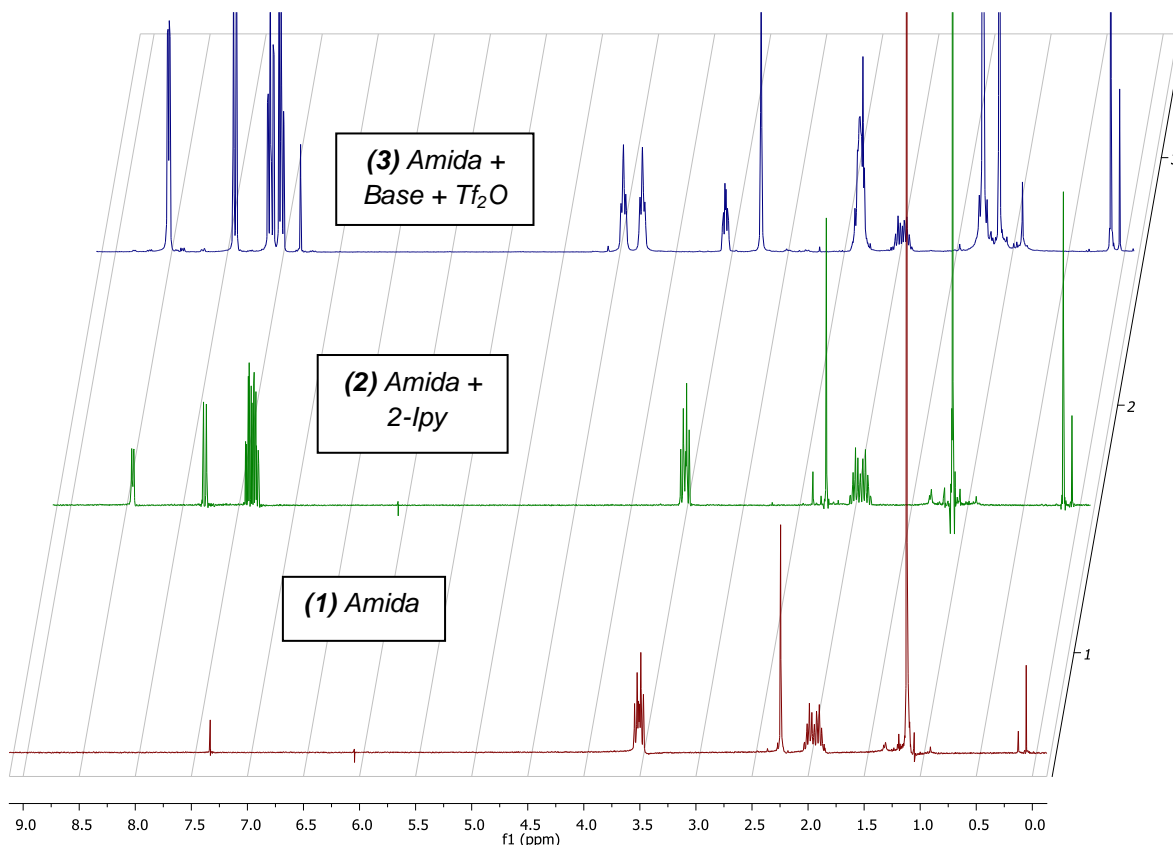
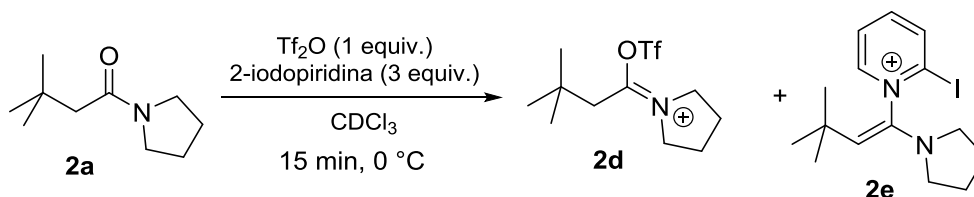


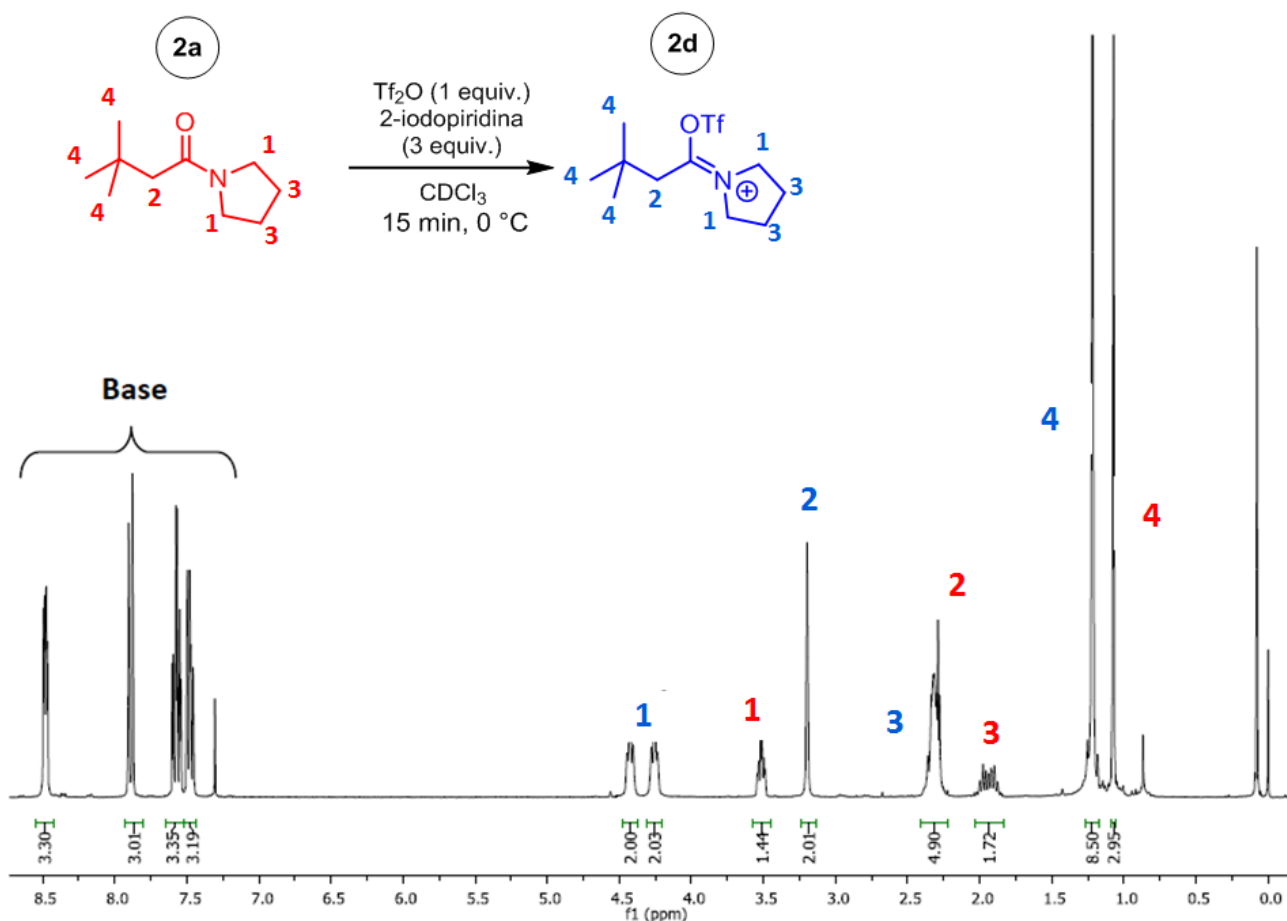
Figura 20. Conjunto de espectros de RMN-<sup>1</sup>H obtidos nos estudos para a amida **2a**.

Conforme é possível observar no espectro **3** da Figura 20, o composto formado trata-se da espécie **2d**, um derivado de íon imínio com o oxigênio ligado a um grupo triflato (**Esquema 59**). Também se observou que não houve consumo total da amida de partida (espécie **2a**), sendo o percentual de conversão no composto **2d** de 73,6%. A reação foi acompanhada durante 60 minutos, na qual a cada 5 minutos um novo espectro de hidrogênio foi adquirido. Durante esse intervalo, entre 15 a 60 minutos, a proporção dos compostos presentes na mistura reacional não foi alterada e a espécie conhecida na literatura como sendo o composto precursor do intermediário cetenimínio, o composto **2e**, não foi observada.



Esquema 59. Formação do composto **2d** através da reação re ativação da amida **2a**.

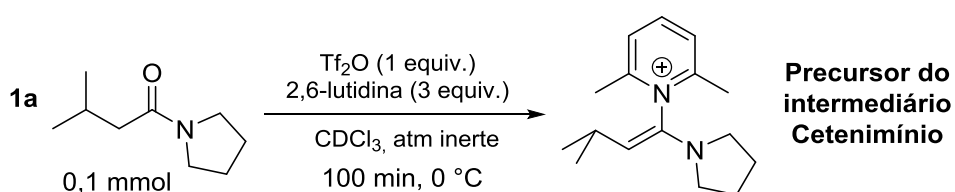
No espectro de RMN de hidrogênio, **Figura 21**, observou-se com clareza a maior desblindagem dos hidrogênios da espécie **2d**, devido à carga positiva presente no átomo de nitrogênio. Comparando os hidrogênios ligados no carbono  $\alpha$  carbonila, temos que na espécie **2a** esses H são observados como um singleto em 2,29 ppm, já na espécie **2d**, os H  $\alpha$  íon imínio são observados em torno de 3,2 ppm, tendo um aumento no deslocamento químico de 0,9 ppm. Na região dos hidrogênios aromáticos encontram-se os quatro hidrogênios da base 2-iodopiridina e a integral relativa de cada hidrogênio possui um valor aproximado de 3, mostrando que não houve consumo da base e a consequente formação do precursor dos sais de cetenimínio.



**Figura 21.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$ , 300 MHz, da reação de ativação da amida **2a**.

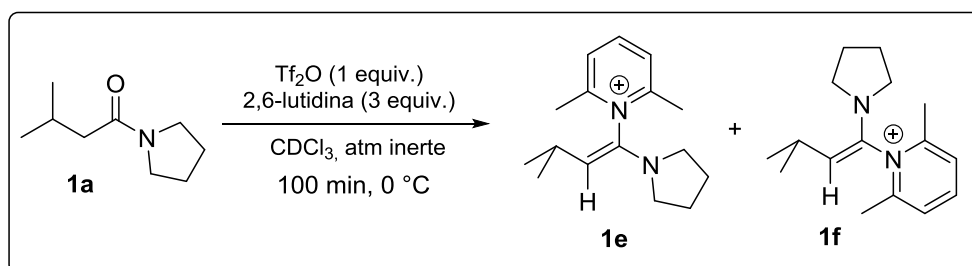
Acreditando que a dificuldade da base em remover o hidrogênio  $\alpha$  íon imínio está relacionada a fatores estéricos, foram realizados novos experimentos de RMN com amidas que possuem menor impedimento em torno do H $\alpha$ , neste caso, as amidas **1a** e **4a**.

A amida **1a** foi submetida a condições de geração de cetenimínios, na tentativa de verificar se em um substrato menos impedido ocorre a formação do intermediário reativo **1a'**. Esse experimento foi feito em um sistema muito semelhante ao estudado anteriormente, sendo realizado em um tubo de RMN de 5 mm com septo apropriado para sistemas inertes, e envolveu o uso da 2,6-lutidina (3 equiv.), anidrido trifílico (1 equiv.), 0,6 mL de  $\text{CDCl}_3$ , a amida **1a** na quantidade de 0,1 mmol, em condições anidras e sob atmosfera de argônio. O tempo esperado foi de aproximadamente 100 minutos e a temperatura  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (**Esquema 60**).



**Esquema 60.** Condições reacionais utilizadas no segundo estudo de RMN.

O espectro de RMN- $^1\text{H}$  (**Figura 22**) confirma a formação das espécies precursoras dos sais de cetenimínio (compostos **1e** e **1f**, **Esquema 61**). Tais moléculas são formadas em uma proporção de **1a:1e+1f** – 1,5:4,6, respectivamente, o que representa um percentual de consumo do material de partida de **74%**.



**Esquema 61.** Reação de ativação da amida **1a** com 2,6-lutidina e  $\text{Tf}_2\text{O}$ .

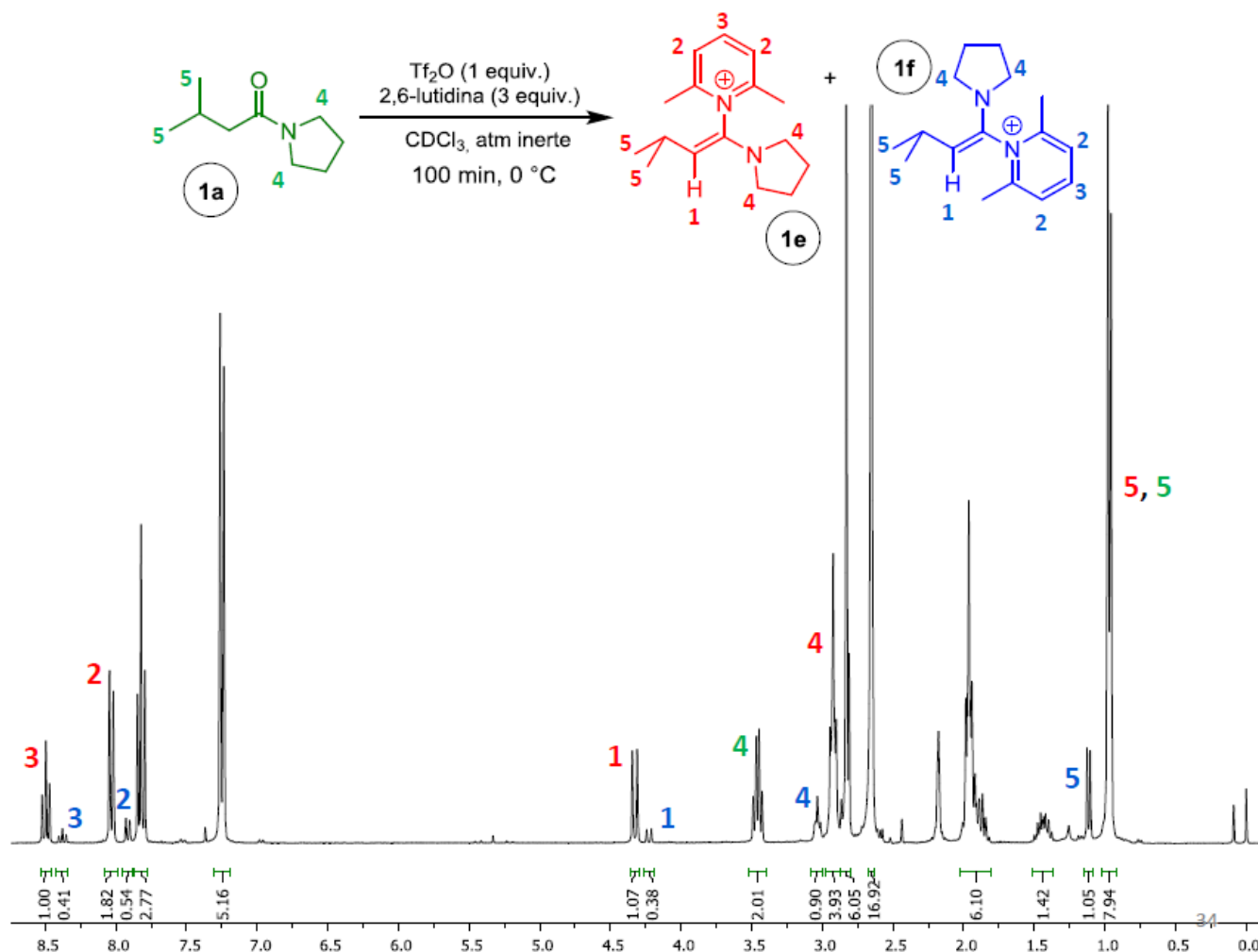
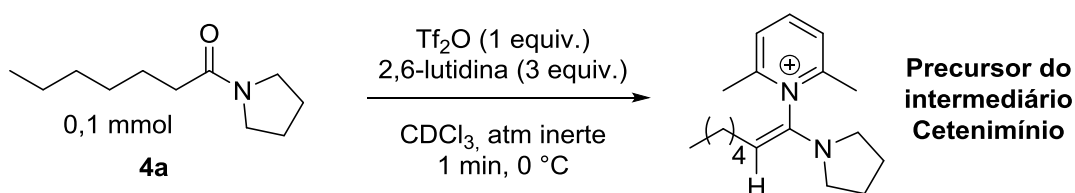


Figura 22. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ , 300 MHz, da reação de ativação da amida **1a**.

Dentre os principais sinais que cada composto apresenta pode-se destacar no composto **1a** os hidrogênios das posições 2 e 5 da pirrolidina em 3,45 ppm. Nos isômeros **1e** e **1f** destacam-se os dubletos em 4,23 ppm e em 4,33 ppm, referentes aos hidrogênios olefínicos. Também podem ser observados os hidrogênios da porção piridínio de ambos os isômeros, sendo os sinais do composto majoritário observados em 8,5 ppm (triplete, 1H) referente ao hidrogênio da posição 4 da porção piridínio da molécula, e em 8,03 ppm (dublete, 2H) referente aos hidrogênios das posições 3 e 5 do anel piridínio. Também se destacam os hidrogênios aromáticos em 8,39 ppm (triplete, 1H) referente ao hidrogênio da posição 4 da porção piridínio e em 7,91 ppm (dublete, 2H) referente aos hidrogênios das posições 3 e 5 do anel piridínio do composto minoritário. A razão entre os isômeros, majoritário e minoritário, após 100 minutos da adição do anidrido tríflico é de 3:1.

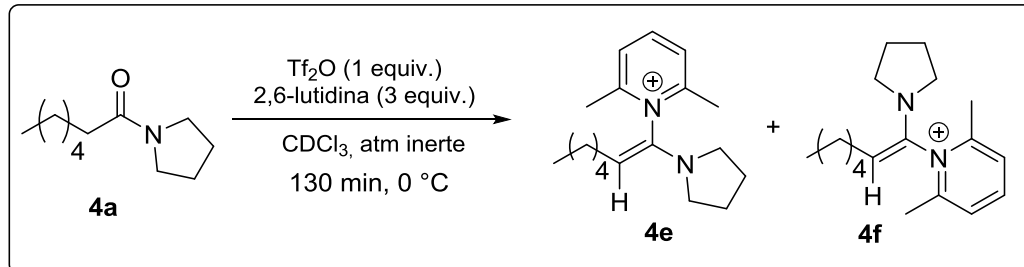


O mesmo experimento foi feito empregando a amida **4a**, este sendo também realizado em um tubo de RMN de 5 mm com septo apropriado para sistemas inertes, utilizando a base 2,6-lutidina (3 equiv.), anidrido trifílico (1 equiv.), 0,6 mL de  $\text{CDCl}_3$ , a amida **4a** na quantidade de 0,1 mmol, em condições anidras e sob atmosfera de argônio. O tempo esperado foi de aproximadamente 1 minuto e a temperatura  $0\text{ }^\circ\text{C}$  para a primeira análise de RMN de hidrogênio (**Esquema 62**).



**Esquema 62.** Condições reacionais utilizadas no terceiro estudo de RMN.

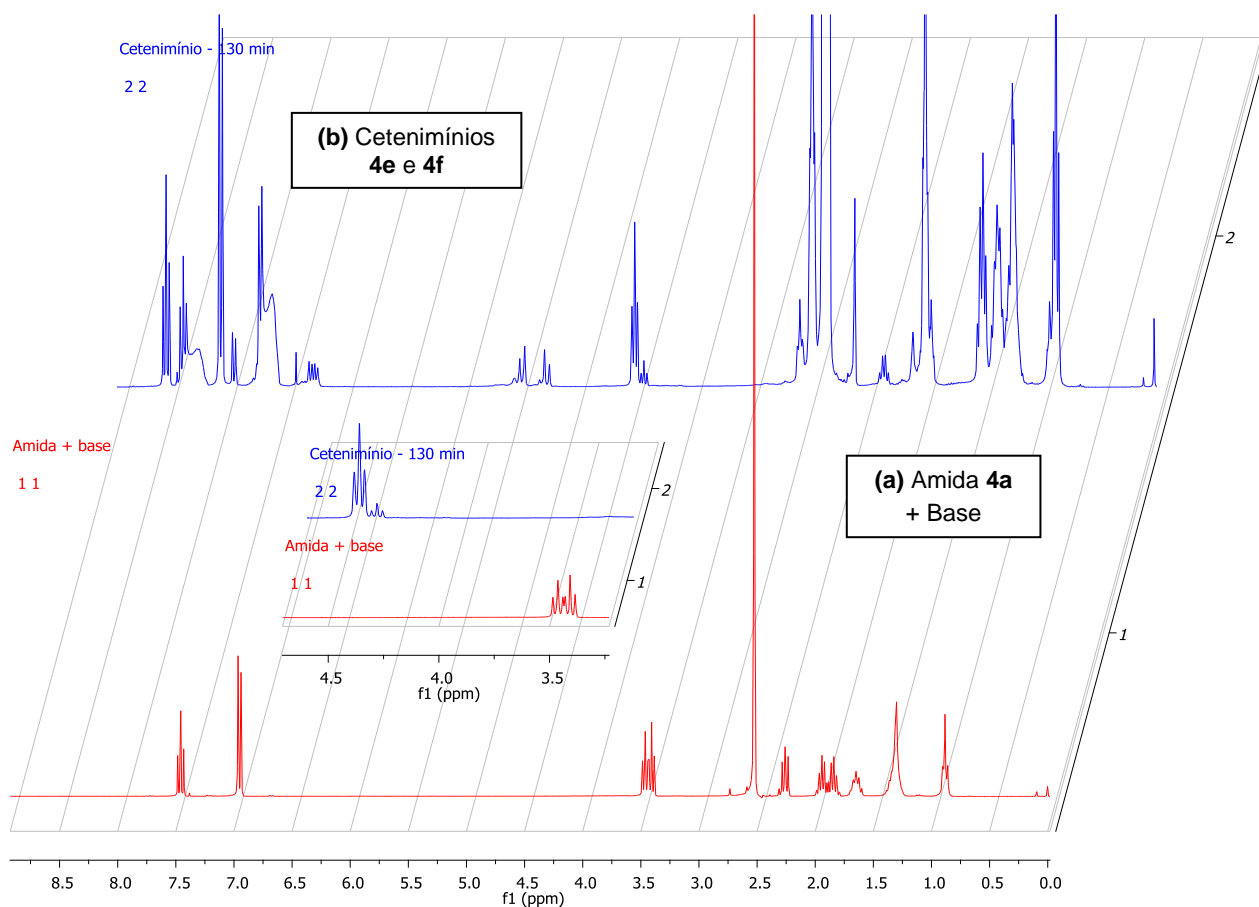
O espectro de RMN- $^1\text{H}$  (**Figura 23**) confirma a formação das espécies precursoras dos sais de cetenimínio (os isômeros **4e** e **4f**, **Esquema 63**). Tais moléculas são formadas em uma proporção variável com o passar do tempo.



**Esquema 63.** Reação de formação dos precursores de cetenimínios **4e** e **4f**.

Conforme pode ser observado na **Figura 23**, na qual o espectro (a) apresenta a amida de partida com a base e o espectro (b) apresenta o meio reacional após a adição do anidrido trifílico, toda a amida **4a** foi consumida nessa reação. Esse fato pode ser comprovado pela ausência dos sinais dos hidrogênios da posição 2 e 5 da pirrolidina, que no espectro (a) aparecem em torno de 3,5 ppm, um multiplete. Também não são mais observados os hidrogênios  $\beta$ -carbonila, que no espectro (a) aparecem como um multiplete em 1,75 ppm. Já no espectro (b) são observados os hidrogênios olefínicos referentes aos precursores dos sais de cetenimínio **4e** e **4f**, no formato de

tripletos, em 4,38 e 4,48 ppm, na proporção de 3:1, após um tempo de geração de 130 min.



**Figura 23.** Espectros do material de partida com a base (a), e (b) da reação de ativação da amida **4a** com 2,6-lutidina e Tf<sub>2</sub>O.

Nesse estudo realizado, outros aspectos importantes foram abordados. Foram investigados através da obtenção de espectros sequenciais de RMN de <sup>1</sup>H da reação de ativação da amida **4a**, o tempo para o consumo do material de partida, a estabilidade do intermediário catiônico e a interconversão entre as espécies **4e** e **4f**. No conjunto de espectros mostrados na **Figura 24** foi observado que toda amida de partida **4a** foi consumida em apenas 1 minuto após a adição do Tf<sub>2</sub>O.

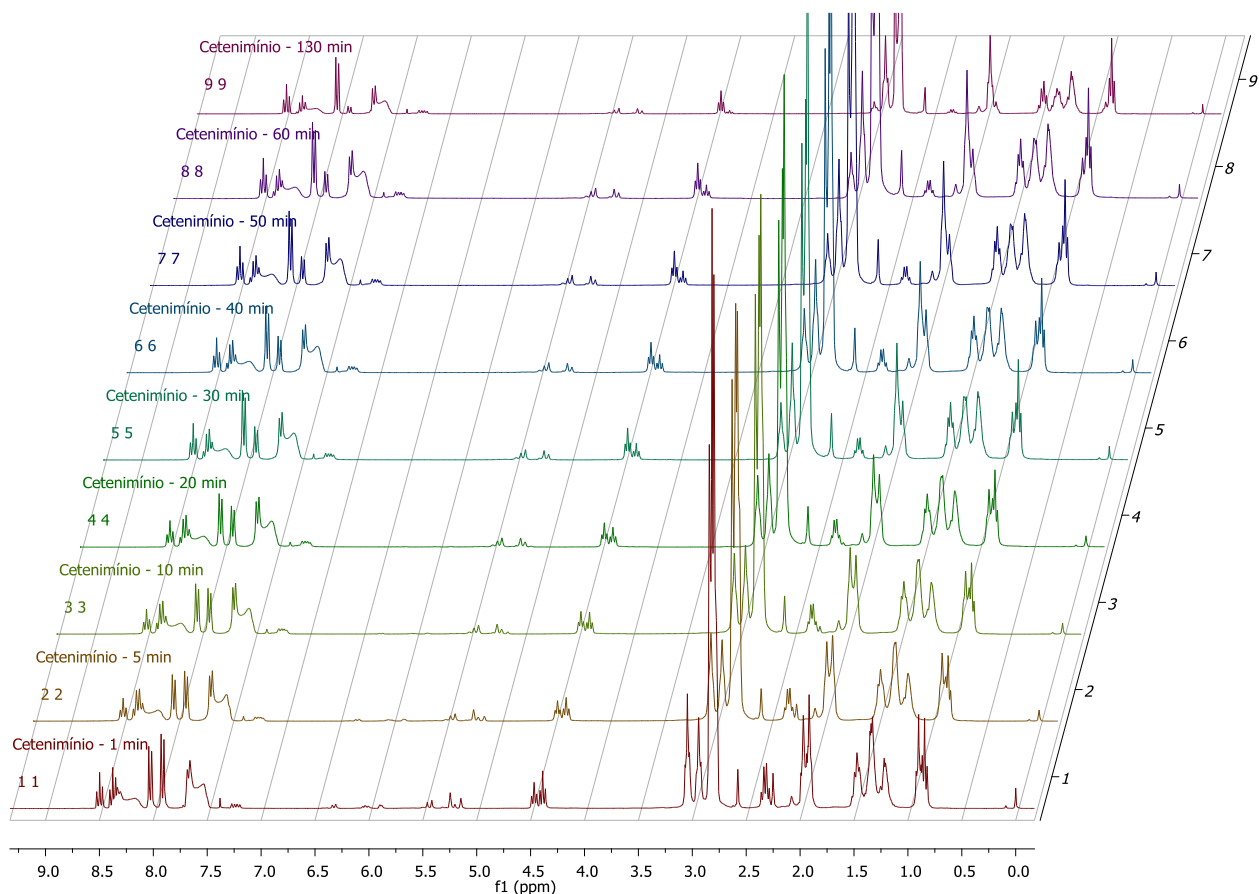
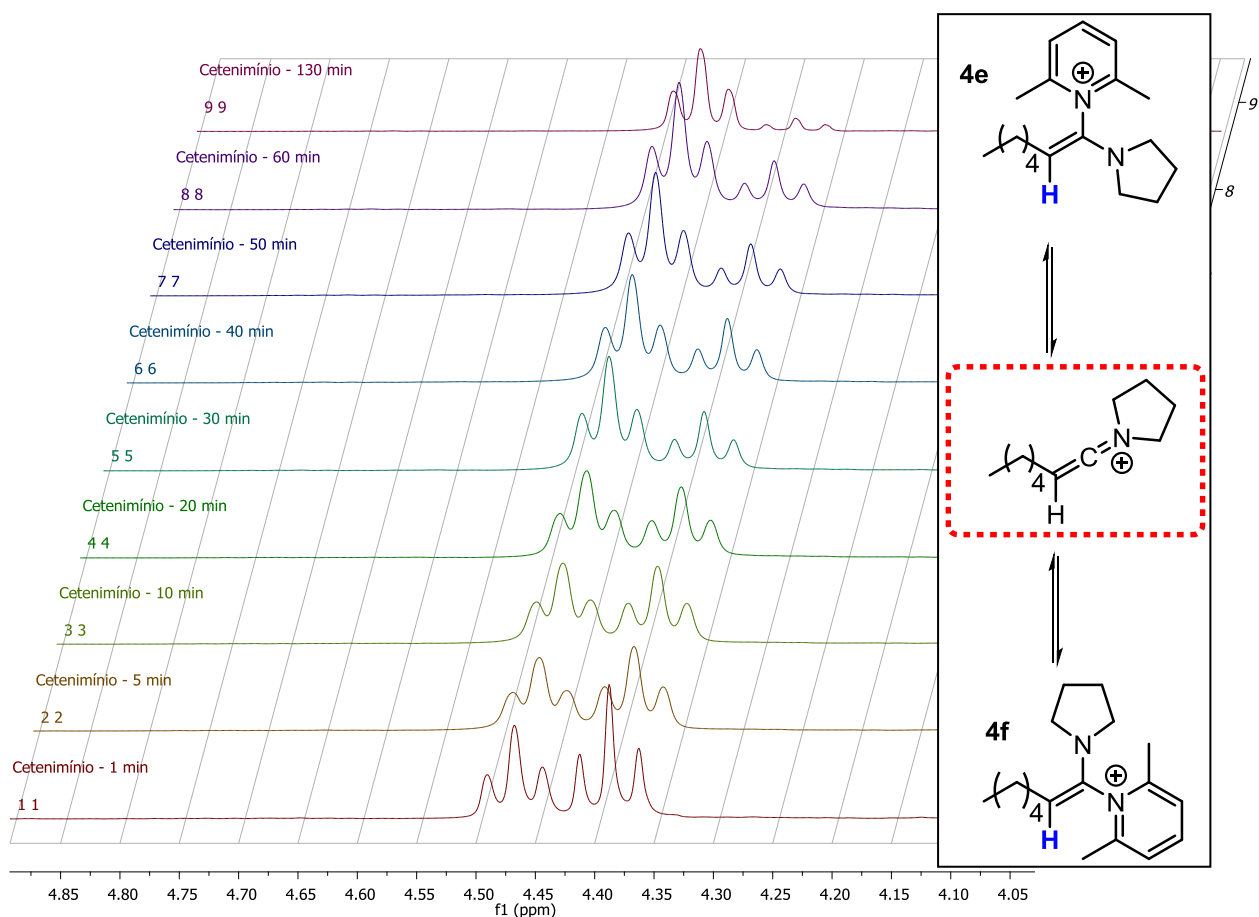


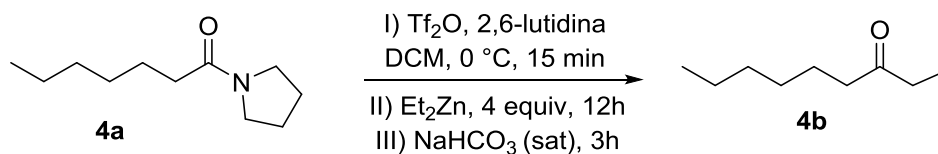
Figura 24. Conjunto de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da reação de ativação da amida **4a**.

Através da expansão da região em torno de 4,5 ppm do espectro, onde são observados dois tripletos em diferentes proporções, foi possível verificar que as espécies **4e** e **4f** se interconvertem com o passar do tempo, uma vez que esses sinais correspondem aos hidrogênios olefínicos de ambos os isômeros. Essa alteração fornece mais um indício da formação dos sais de cetimínio no meio reacional, pois para os isômeros **4e** e **4f** se interconverterem, necessariamente um cátion cetimínio é formado (Figura 25).



**Figura 25.** Interconversão entre os precursores dos sais de cetinimínios **4e** e **4f**.

Após a comprovação de que as condições reacionais testadas no segundo e terceiro experimentos de RMN forneceram os sais de cetinimínio, foram feitas novas reações envolvendo as amidas **1a** e **4a** com reagentes organozinco (**Esquema 64**).



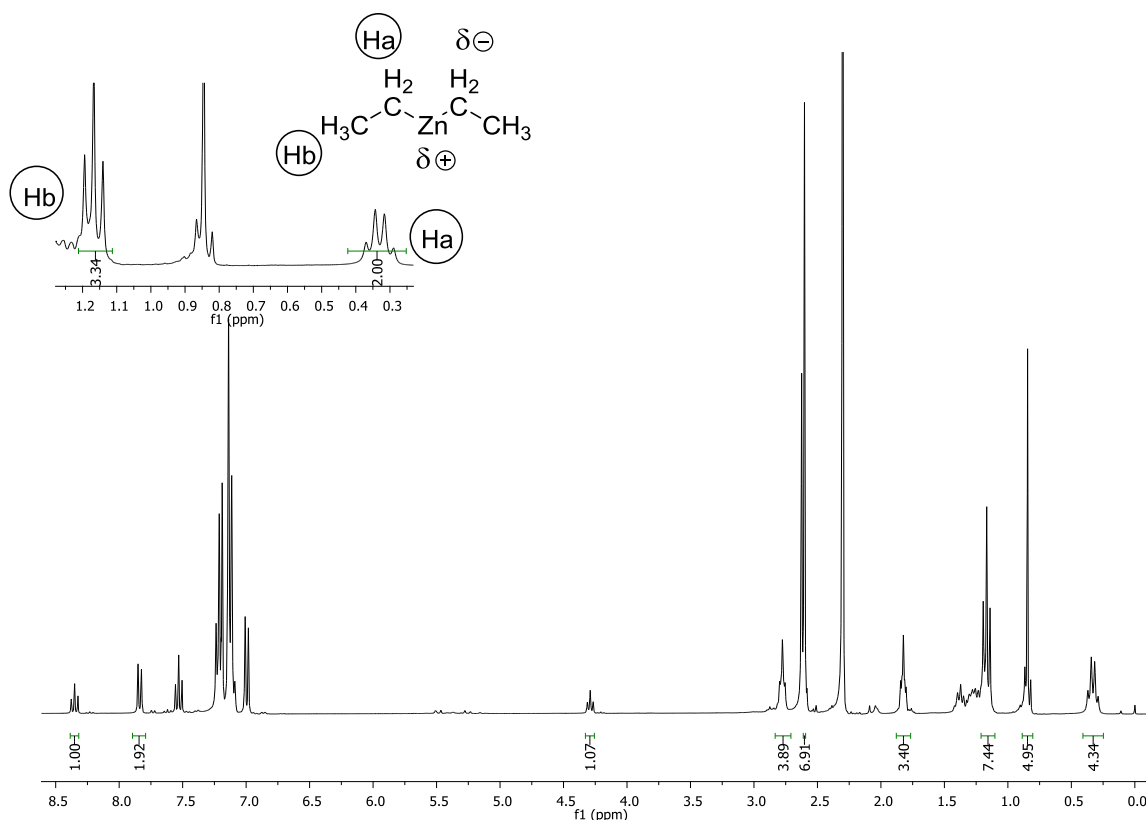
**Esquema 64.** Reação entre a amida **4a** com dietilzinco.

Novamente, mesmo com a alteração da amida para o composto **4a**, e utilizando as mesmas condições reacionais que forneceram o intermediário reativo, conforme o terceiro estudo de  $\text{RMN-}^1\text{H}$ , o produto de interesse não foi obtido na reação entre a amida **4a** e o dietilzinco.

Para comprovar a inércia química dos reagentes de zinco frente aos sais de cetinimínio, novos estudos de RMN foram feitos. Dessa vez, após a

geração dos intermediários **4e/4f**, **Esquema 63**, foram adicionados 2 equivalentes de dietilzinco na reação.

Após a adição do reagente organometálico, espectros sequenciais foram adquiridos a cada 5 minutos, durante um tempo de 40 minutos. Durante esse período, não houve nenhuma mudança na aparência dos espectros, indicando que nesse intervalo de tempo nenhuma reação ocorreu, **Figura 26**.



**Figura 26.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, da reação entre os isômeros **4e** e **4f** com Et<sub>2</sub>Zn.

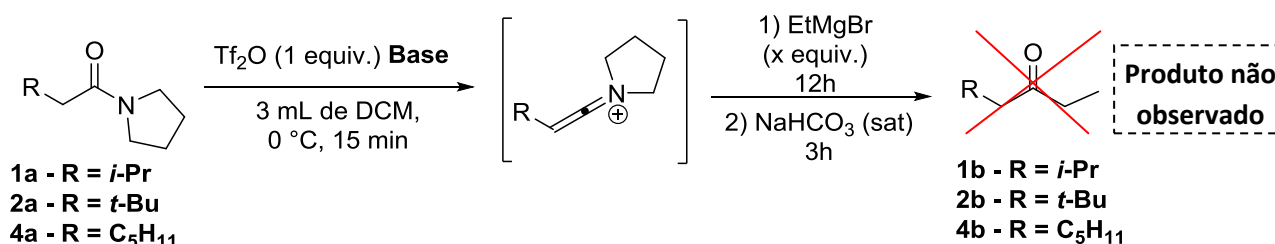
Interessantemente, além da estrutura do cátion cetenimínio permanecer inalterada, outro aspecto observado no RMN-<sup>1</sup>H após a adição de Et<sub>2</sub>Zn comprovou a inércia química do reagente organometálico frente aos isômeros **4e** e **4f**. Tal aspecto pode ser observado na parte expandida do espectro, **Figura 26**, na qual o deslocamento químico do grupo etila ligado ao metal apresenta um efeito de blindagem oposto àquele ligado na molécula, devido à polaridade da ligação Carbono – Metal. Dessa forma, os hidrogênios do grupo CH<sub>2</sub>, representados como Ha, estão mais blindados do que o grupo CH<sub>3</sub>, representados como Hb, evidenciando que não houve consumo do reagente organometálico.

### 3.3 Reações entre sais de cetenimínio e reagentes de Grignard

Em virtude da não reatividade dos reagentes organozinco com os sais de cetenimínio, buscou-se avaliar o uso de reagentes organometálicos mais reativos do que os que contêm o átomo de zinco. Dessa forma, optou-se por utilizar os reagentes de Grignard, pela facilidade de obtenção e pela versatilidade na formação de diversos grupos alquila, arila e alquinila que poderiam ser transferidos aos sais de cetenimínio.

Inicialmente, foi analisada a reação entre o intermediário heterocumuleno derivado da amida **2a**, com diferentes quantidades do reagente de Grignard brometo de etilmagnésio (**Tabela 7**, entradas 1 - 3), mas em nenhuma das condições foi obtida a cetona **2b**.

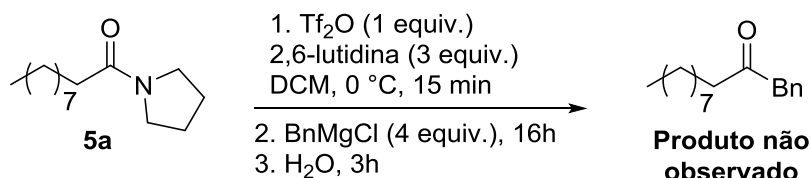
**Tabela 7.** Reações entre cátions cetenimínios e EtMgBr.



Entrada	R	Base (3 equiv.)	EtMgBr (x equiv.)
1	<i>t</i> -But	2,6-lutidina	3 equiv.
2	<i>t</i> -But	2,6-lutidina	5 equiv.
3	<i>t</i> -But	2,6-lutidina	6 equiv.
4	<i>i</i> -Prop	2,6-lutidina	6 equiv.
5	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2,6-lutidina	4 equiv.
6	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Piridina	4 equiv.
7	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2-OMe-piridina	4 equiv.

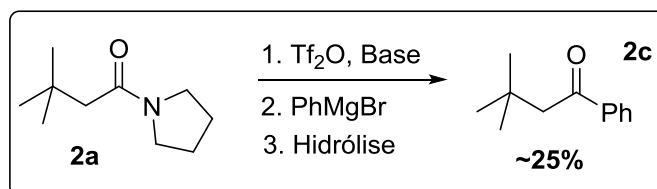
A mudança para um substrato menos impedido, como a amida **1a**, também não conduziu à formação do produto de interesse (entrada 4). A utilização de uma amida com cadeia lateral linear, e com o uso de diferentes bases, na presença de excesso do reagente organometálico, também não foi eficaz para a obtenção do composto **4b** (Entradas 5 – 7). Para descartar a hipótese que o problema encontrava-se na qualidade do reagente de Grignard

que era preparado concomitantemente com a geração do intermediário reativo, foram feitas reações com o reagente comercial cloreto de benzilmagnésio (**Esquema 65**), porém, não foi observada a formação de cetonas, descartando assim problemas atribuídos à formação do reagente organometálico.



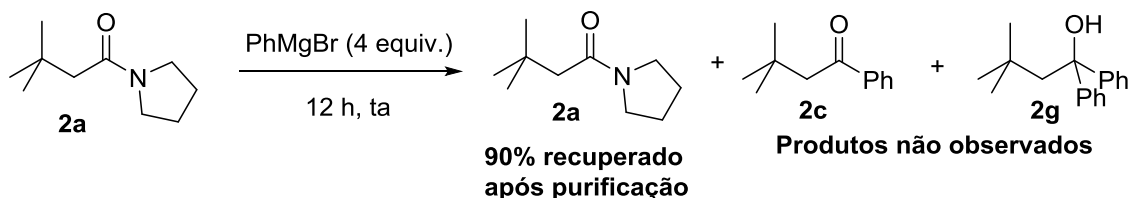
**Esquema 65.** Reação entre a amida **5a** e o reagente de Grignard  $\text{BnMgCl}$ .

Por outro lado, utilizando-se brometo de fenilmagnésio, como reagente de Grignard, foi possível a obtenção da cetona **2c** desejada em um rendimento de 25%, **Esquema 66**.



**Esquema 66.** Obtenção da cetona **2c** mediante reação do intermediário **2a'** com  $\text{PhMgBr}$ .

É importante ressaltar que o produto de reação não é proveniente de uma adição direta do reagente de Grignard na carbonila da amida. Esse fato foi comprovado através de um teste feito entre as amidas **1a** e **2a**, com o reagente brometo de fenilmagnésio (**Esquema 67**). O produto de monoadição **2c** e o de dupla adição **2g** não foram observados na reação, pelo contrário, a amida de partida, quase na sua totalidade, foi recuperada após a etapa de purificação.

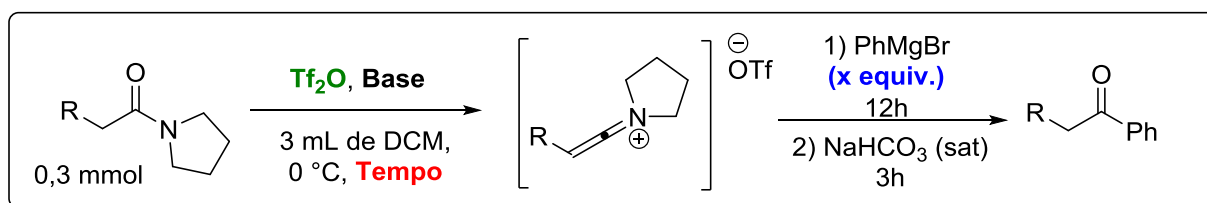


**Esquema 67.** Reação entre a amida **2a** e o reagente  $\text{PhMgBr}$ .

Devido ao resultado positivo obtido na formação da cetona **2c**, **Esquema 66**, e da confirmação de que a reação não se procede via adição direta do reagente organometálico, foram investigadas as melhores condições para a obtenção das cetonas via ativação de amidas. Os resultados da otimização das

condições de reação estão descritos na **Tabela 8**, na qual diversos parâmetros foram estudados, tais como a quantidade e o tipo de base, o tempo de geração do intermediário e a quantidade do reagente organometálico e anidrido trifílico.

**Tabela 8.** Otimização das condições reacionais para obtenção de cetonas via ativação de amidas.

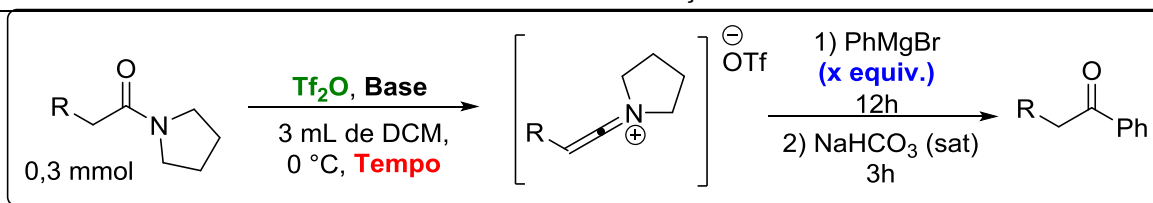


Entrada	R	Tf <sub>2</sub> O <sup>a</sup> (x equiv.)	Base (x equiv.)	Tempo	PhMgBr (x equiv.)	Rendimento (%); (A%) <sup>b</sup>
1	<i>t</i> -But	1,0	2,6-lutidina (3,0)	15 min	4 equiv.	27%; (31%)
2	<i>t</i> -But	1,0	2-OMepy (3,0)	15 min	4 equiv.	10%; (50%)
3	<i>i</i> -Prop	1,0	2,6-lutidina (3,0)	15 min	4 equiv.	Traços; (66%)
4	<i>i</i> -Prop	1,0	2,6-lutidina (3,0)	15 min	2 equiv.	0%; (71%)
5	<i>i</i> -Prop	1,0	2-OMepy (3,0)	15 min	4 equiv.	12%; (45%)
6	<i>i</i> -Prop	1,1	2,6-lutidina (3,0)	60 min	4 equiv.	Traços; (51%)
7	<i>i</i> -Prop	2,0	2,6-lutidina (3,0)	15 min	4 equiv.	Traços; (62%)
8	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	1,0	2,6-lutidina (3,0)	15 min	4 equiv.	25%; (12%)
9	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	1,0	2-OMepy (3,0)	15 min	3 equiv.	25 %; (34%)
10	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2,0	2,6-lutidina (3,0)	15 min	4 equiv.	0%; (86%)
11	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	1,0	2,6-lutidina (1,5)	15 min	4 equiv.	31%; (41%)
12	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2,6-lutidina (3,0)	15 min	4 equiv.	26%; (32%)
13	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2,6-lutidina (3,0)	100 min	4 equiv.	36%; (40%)
14	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2,6-lutidina (1,2)	100 min	4 equiv.	62%; (22%)
15	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,25	2,6-lutidina (3,0)	15 min	4 equiv.	0%; (62%)
16	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,5	2,6-lutidina (3,0)	15 min	4 equiv.	0%; (56%)

<sup>a</sup>Tf<sub>2</sub>O foi destilado no momento da reação; <sup>b</sup>(A%) = % de amida recuperada.



Tabela 8. Continuação.



Entrada	R	Tf <sub>2</sub> O <sup>a</sup> (x equiv.)	Base (x equiv.)	Tempo	PhMgBr (x equiv.)	Rendimento (%); (A%) <sup>b</sup>
17	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2,6-lutidina (1,5)	15 min	4 equiv.	61%; (32%)
18	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2,6-lutidina (1,5)	100 min	4 equiv.	41%; (12%)
19	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2,6-lutidina (2,0)	100 min	4 equiv.	20%; (41%)
20	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2,6-lutidina (2,5)	100 min	4 equiv.	52%; (19%)
21	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2,6-lutidina (2,5)	100 min	2 equiv.	24%; (21%)
22	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2-OMepy (1,5)	100 min	4 equiv.	40%; (18%)
23	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2-OMepy (1,5)	15 min	4 equiv.	70%; (12%)
24	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1,0	2-OMepy (1,5)	15 min	2 equiv.	41%; (22%)

<sup>a</sup>Tf<sub>2</sub>O foi destilado no momento da reação; <sup>b</sup>(A%) = % de amida recuperada.

Após a obtenção da cetona **2c**, **Esquema 66**, nossos estudos foram direcionados para a otimização das condições reacionais. Conforme apresentado na tabela acima, inicialmente foi utilizada a amida **2a** (entradas 1 e 2), com o emprego de diferentes bases, mas os rendimentos para a formação do composto **2c** foram baixos. Uma vez que os estudos de RMN <sup>1</sup>H revelaram a dificuldade da formação dos sais de cetenimínio a partir de **2a**, o material de partida investigado foi alterado para as amidas **1a**, **4a** e **5a**. A utilização da amida **1a** também não forneceu bons resultados (**Tabela 8**, entradas 3 a 7). Para esse substrato foram avaliados o tipo de base (entradas 3 e 5), a quantidade de reagente organometálico (entradas 3 e 4) e o aumento na quantidade de anidrido trifílico (entradas 6 e 7). Apenas na entrada 5 foi possível isolar o produto **1c**, nas demais tentativas foram observados apenas traços da cetona de interesse e grande parte do material de partida foi recuperado após purificação por cromatografia em coluna. Dessa forma, passou-se a investigar amidas de cadeia linear **4a** e **5a** (entradas 8 – 23).

Inicialmente procurou-se estudar qual a melhor quantidade de Tf<sub>2</sub>O na

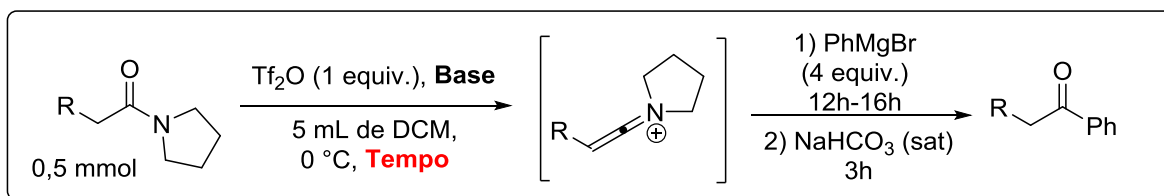
etapa de ativação. Em todas reações nas quais se utilizou excesso desse reagente o produto de interesse não foi formado (entradas 10, 15 e 16), sendo assim estabelecida a quantidade de um equivalente de anidrido tríflico nas reações. Devido ao fato das bases 2-lpy, 2-Brpy e 2,4-lutidina não fornecerem bons resultados nos estudos prévios, foram avaliadas apenas as bases 2,6-lutidina e 2-OMepy nas reações de otimização. Verificou-se que as reações nas quais foram empregadas menor quantidade de base, de 3,0 para 1,2 equivalentes no caso da 2,6-lutidina e de 3,0 para 1,5 equivalentes no caso da 2-OMepy, entradas 14 e 23, respectivamente, forneceram maiores rendimentos. Quando se utilizou o composto 2,6-lutidina, foi observado que maiores tempos de geração do intermediário reativo conduziram a melhores rendimentos reacionais, entradas 12 e 13. Quando se utilizou 2-OMepy, tempos mais curtos para a geração do sal de cetenímínio forneceram melhores rendimentos, entradas 22 e 23. Por fim, analisou-se a quantidade de reagente organometálico empregado nas reações. O reagente organometálico usado como padrão nessas reações foi o brometo de fenilmagnésio, e a quantidade otimizada desse reagente foi de 4 equivalentes, uma vez que a diminuição do PhMgBr resultou na diminuição da formação das cetonas de interesse, entradas 21 e 24.

Dessa forma, as duas melhores condições reacionais estão descritas nas entradas 14 e 23, cujos rendimentos na transformação da amida **5a** na cetona **5c** foram de 62 e 70%, respectivamente. Tais condições foram aplicadas nas amidas **1a** – **6a** para ampliar o escopo das cetonas obtidas através da reação entre amidas ativadas e o reagente de Grignard brometo de fenilmagnésio (**Tabela 9**).

Conforme pode ser observado na **Tabela 9**, as amidas de cadeia linear forneceram melhores resultados na formação das cetonas **4c** e **5c**, entradas 1 - 2 e 7 - 8. Já as amidas **1a**, **2a** e **6a**, que possuem H $\alpha$  mais impedidos, forneceram rendimentos inferiores na formação dos compostos **1c**, **2c** e **6c**, respectivamente, o que pode ser explicado pela menor taxa de conversão dos materiais de partida no intermediário reativo. Até mesmo a cetona **3c** foi obtida a partir da amida **3a**, em baixos rendimentos. Dentre as condições testadas, a que envolveu o uso de 1,2 equivalentes de 2,6-lutidina e um tempo de geração de 100 minutos, forneceu melhores resultados (entradas 3 e 4, entradas 7 e 8

e entradas 9 e 10). Além disso, obtenção da cetona **3c** só foi possível através do uso dessa condição, entradas 11 e 12.

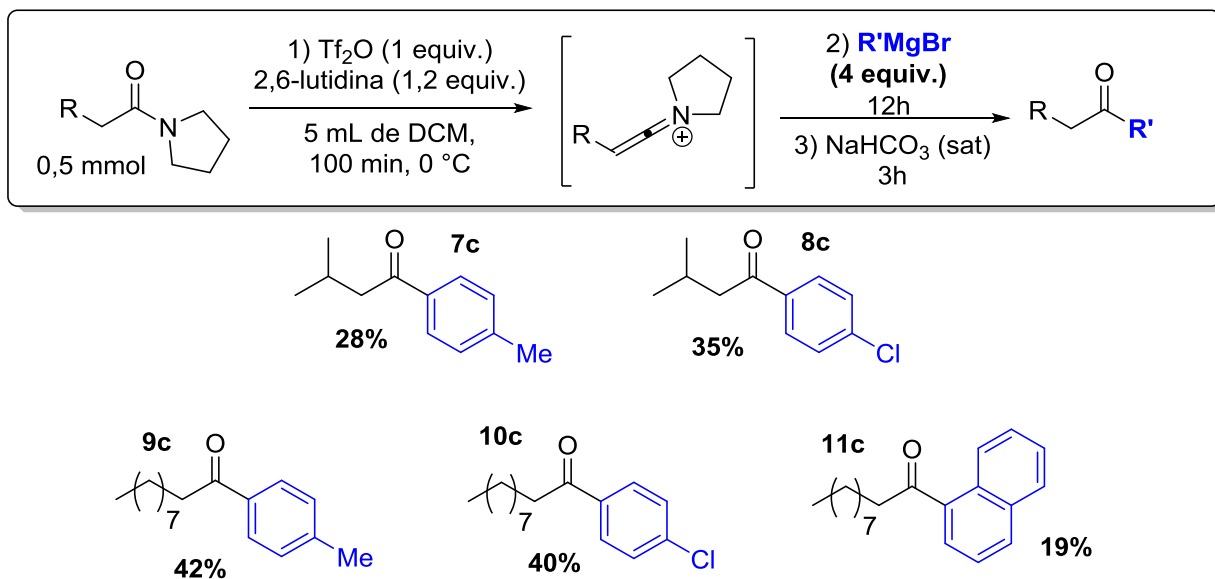
**Tabela 9.** Variação das amidas utilizadas na reação com PhMgBr.



Entrada	Produto	R	Base (x equiv.)	Tempo	Rendimento
1	<b>5c</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2,6-lutidina (1,2)	100 min	<b>62%</b>
2	<b>5c</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2-OMepy (1,5)	15 min	<b>70%</b>
3	<b>1c</b>	<i>i</i> -Prop	2,6-lutidina (1,2)	100 min	<b>35%</b>
4	<b>1c</b>	<i>i</i> -Prop	2-OMepy (1,5)	15 min	<b>14%</b>
5	<b>2c</b>	<i>t</i> -But	2,6-lutidina (1,2)	100 min	<b>25%</b>
6	<b>2c</b>	<i>t</i> -But	2-OMepy (1,5)	15 min	<b>25%</b>
7	<b>4c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2,6-lutidina (1,2)	100 min	<b>51%</b>
8	<b>4c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2-OMepy (1,5)	15 min	<b>43%</b>
9	<b>6c</b>	Cy	2,6-lutidina (1,2)	100 min	<b>40%</b>
10	<b>6c</b>	Cy	2-OMepy (1,5)	15 min	<b>25%</b>
11	<b>3c</b>	Ph	2,6-lutidina (1,2)	100 min	<b>32%</b>
12	<b>3c</b>	Ph	2-OMepy (1,5)	15 min	<b>traços</b>

Após a variação das amidas utilizadas na reação entre sais de cetenimínio e reagentes de Grignard, foi investigado o uso de diferentes compostos organomagnésio. Para isso, foram escolhidas as amidas, de cadeia linear e ramificada, que forneceram os melhores resultados na reação com o brometo de fenilmagnésio, sendo estas a **1a** e **5a**. Dessa forma, as cetonas **7c** – **11c** foram sintetizadas utilizando as mesmas condições reacionais que

fornecheram os melhores rendimentos na obtenção das cetonas **1c** – **6c** (**Esquema 68**).

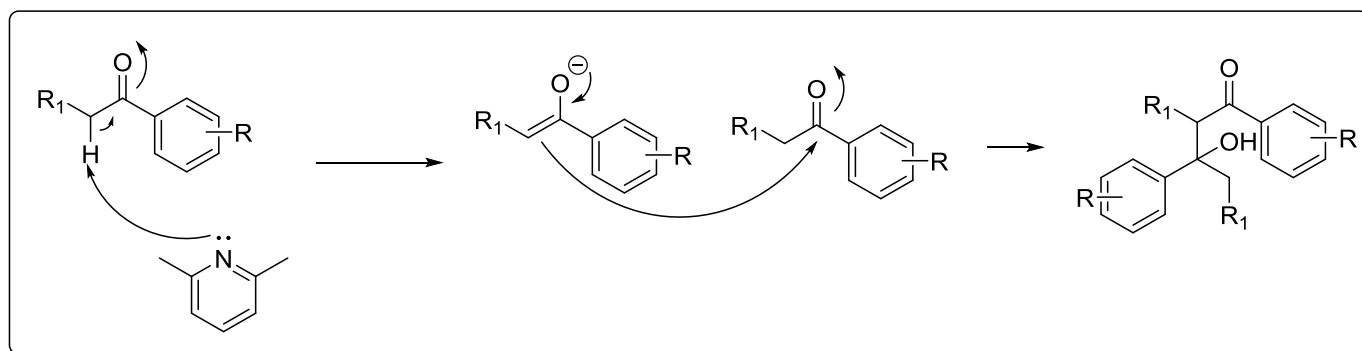


**Esquema 68.** Variação dos reagentes de Grignard utilizados na reação com as amidas **1a** e **5a**.

### Principais problemas encontrados nas reações

Análises de RMN- $^1H$  do bruto das reações apontam a ocorrência de uma perda progressiva de produto. Foram realizadas análises uma hora após a extração e sete dias após a extração. Ficou constatada uma diminuição da proporção do produto quando comparado com o material de partida. Essa perda possivelmente está relacionada com a ocorrência de uma reação aldólica, catalisada pela base remanescente na reação, conforme mostra o

**Esquema 69.**

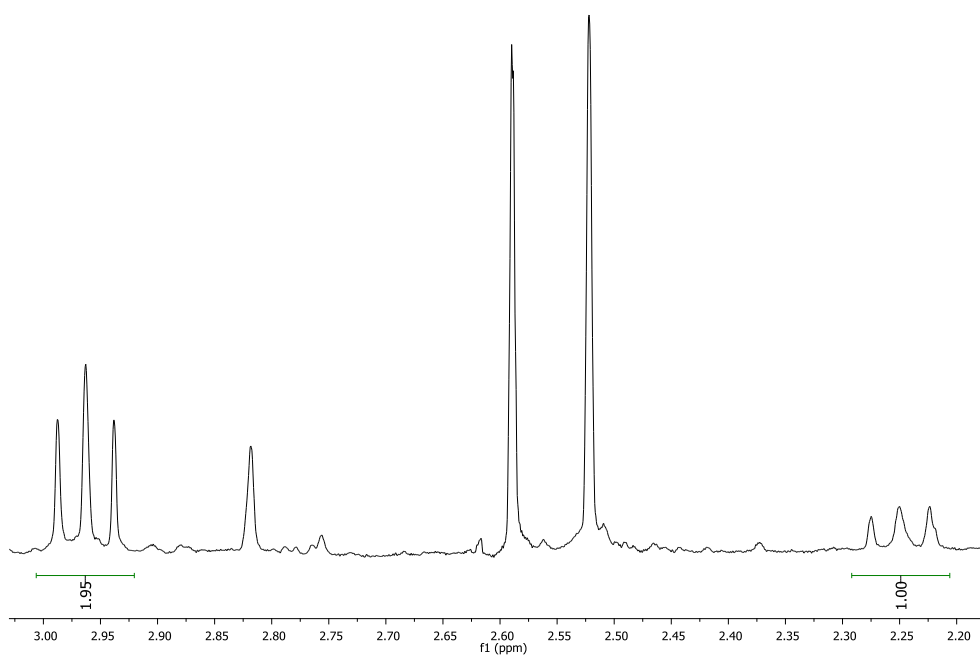


**Esquema 69.** Mecanismo da reação aldólica que é possivelmente responsável pela perda do produto.

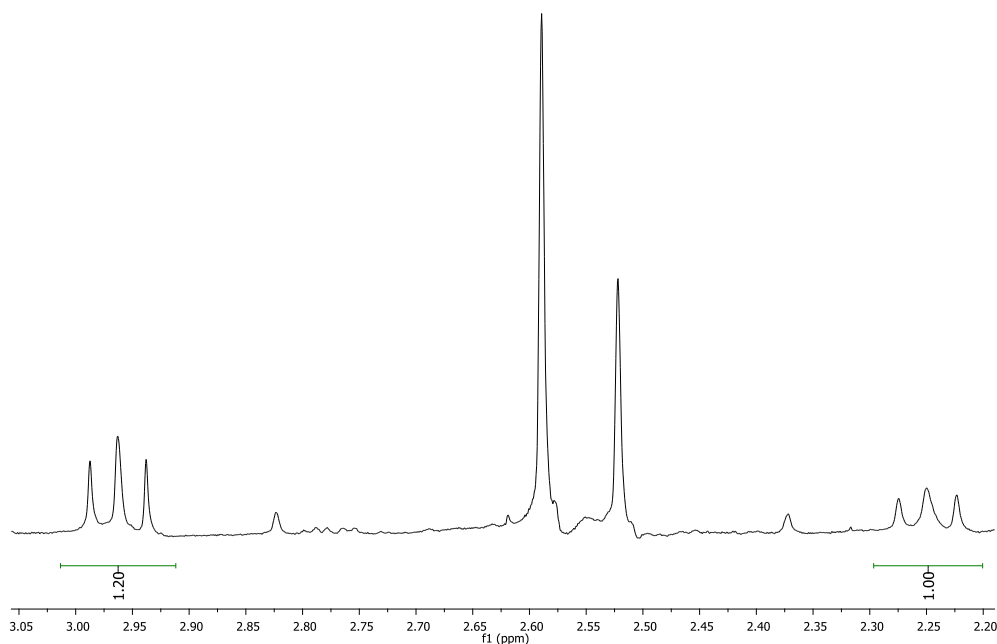
Para as análises de RMN-<sup>1</sup>H foram escolhidos os H que ficam na posição α carbonila, pois os mesmos se encontram em uma faixa do espectro do bruto na qual não existem outros sinais sobrepostos. Os hidrogênios α do material de partida (amida **5a**) são observados como um tripleto em 2,25 ppm. Já os hidrogênios α da cetona **5c** são observados como um tripleto em 2,96 ppm (**Figura 27**). As **Figuras 28 e 29** mostram a queda do valor relativo das integrais em 2,96 ppm sete dias após a extração da reação. No espectro se observa que 1 hora após a extração tem-se uma razão de 1,95:1,00 (produto:material de partida), e após 7 dias uma razão de 1,20:1,00.



**Figura 27.** Deslocamento químico e multiplicidade dos H $\alpha$  da amida **5a** e da cetona **5c**.



**Figura 28.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, do produto bruto de reação após uma hora da extração.



**Figura 29.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, do produto bruto de reação após sete dias da extração.

Outro importante fator na minimização dos problemas reacionais envolve a pureza do reagente anidrido tríflico. Tal composto necessita ser destilado no momento da reação, pois após destilado, mesmo armazenado em sistema seco e atmosfera inerte, se mantém puro por apenas 48 horas, como pode ser observado pela mudança de sua coloração e aspecto.

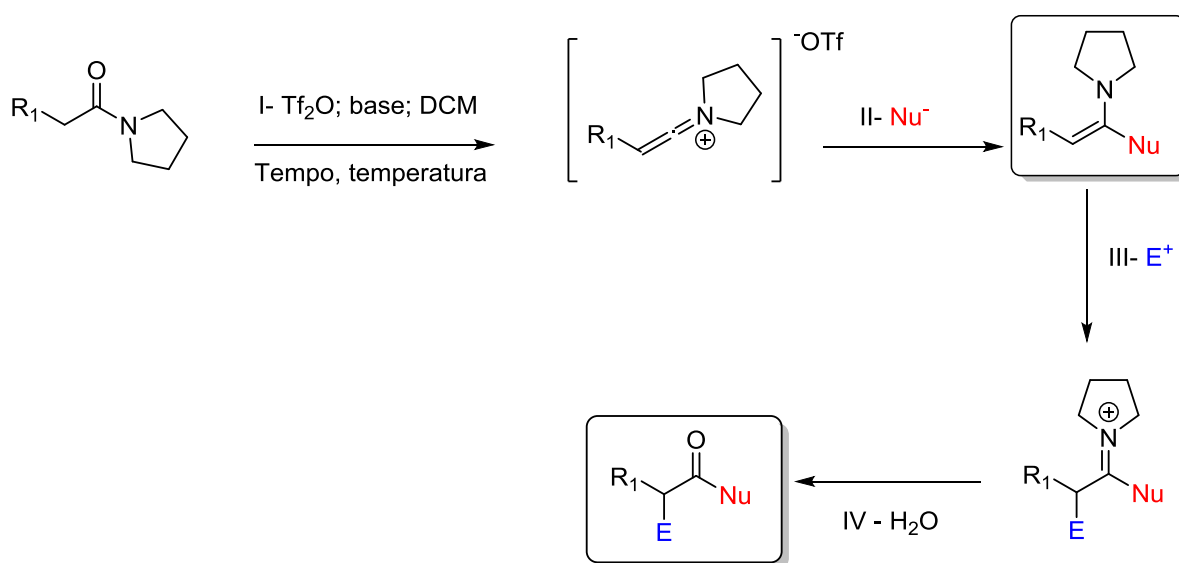
A principal reação que esse reagente sofre é a hidrólise, que irá dar origem ao ácido tríflico, mas também são comumente observados na literatura relatos de decomposição para a formação de óxidos de enxofre, dióxido de carbono e ácido fluorídrico.<sup>68</sup>

<sup>68</sup> Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*; 6th ed.; Butterworth Heinemann, **2009**.

### 3.4 Perspectivas e novos aspectos a serem desenvolvidos

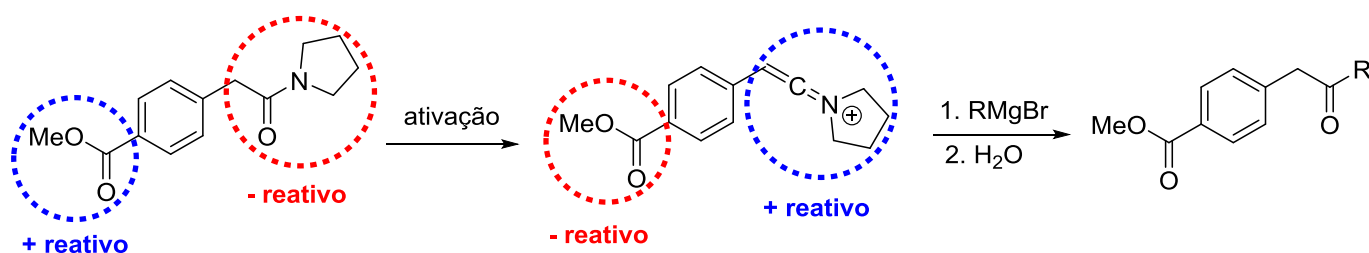
Ainda existem muitos aspectos das reações apresentadas que podem ser desenvolvidos. Abaixo serão listados alguns trabalhos que podem ser estudados baseando-se na metodologia descrita nessa dissertação.

A) Uma interessante alternativa para a formação de produtos mais complexos é a dupla funcionalização dos sais de cetenimínios, que está relacionada com a captura da enamina transiente, formada após o ataque nucleofílico no carbono central do cetenimínio, que pode posteriormente reagir com diversos eletrófilos.



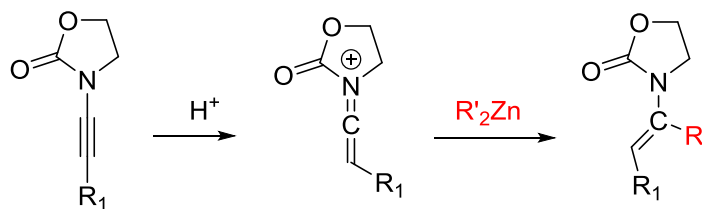
Esquema 70. Dupla funcionalização de sais de cetenimínio.

B) Estudar a quimiosseletividade da reação. A reatividade dos sais de cetenimínio é tão notável que este intermediário poderia ser aplicado na transformação de amidas em cetonas, na presença de compostos carbonílicos mais reativos, como por exemplo os ésteres.



Esquema 71. Utilização de sais de cetenimínio em reações quimiosseletivas.

C) Os sais de cetenimínios formados a partir de inamidas são mais reativos do que aqueles provenientes de amidas. Dessa forma, existe uma possibilidade maior desses intermediários catiônicos reagirem com compostos organozinco.



**Esquema 72.** Reações entre sais de cetenimínios derivados de inamidas com reagentes organozinco.



---

## **Capítulo 4**

### *Conclusões*

---

## 4. Conclusões

Neste trabalho descreveu-se o estudo da reação de adição de compostos organometálicos de zinco e magnésio a sais de cetenimínios gerados *in situ* a partir das amidas terciárias **1a** - **6a**. Tais amidas foram preparadas através da reação entre os cloretos ácidos correspondentes e pirrolidina, em rendimentos de 72-94%. Realizou-se também um extenso estudo de condições reacionais para a adição de compostos organozinco e organomagnésio aos sais de cetenimínios. No estudo realizado, as reações empregando reagentes de magnésio tiveram sucesso, e através destas reações diversas cetonas (**1c** – **11c**) foram obtidas em rendimentos de 19-70% após purificação por cromatografia em coluna. Foi possível observar que a adição de carbonos com hibridização  $sp^2$  apresentou melhor desempenho que aquelas envolvendo nucleófilos com hibridização  $sp^3$ .

Além disso, as cetonas de interesse foram obtidas de maneira mais eficiente quando se empregaram as amidas **4a** e **5a**. Nas reações envolvendo reagentes de zinco, porém, não houve formação de cetonas nas condições investigadas.

Além disso, estudos por espectroscopia de RMN auxiliaram na resolução das dificuldades encontradas neste trabalho e forneceram informações sobre o tempo para conversão do material de partida no intermediário reativo. Através destes experimentos, observou-se que cerca de 75% da amida **1a** é convertida em sais de cetenimínio, enquanto que para a amida **4a** a conversão nos sais de cetenimínio é quantitativa.

Os resultados obtidos neste trabalho podem ser considerados bastante promissores, uma vez que existem poucos estudos direcionados ao desenvolvimento de novas reações para os intermediários cetenimínios. Também vale ressaltar a importância dessa pesquisa no contexto da ampliação da química de ativação de amidas terciárias, um tópico que ainda é pouco explorado na literatura.

---

## **Capítulo 5**

### *Parte Experimental*

---

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Materiais e Métodos

Os experimentos desse trabalho de pesquisa foram realizados no Laboratório de Catálise Molecular (LAMOCA), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no laboratório 302.

Quando necessário, os solventes e reagentes utilizados nas reações foram purificados e secos, conforme métodos usuais descritos na literatura.<sup>69</sup> Os reagentes foram obtidos de fontes comerciais (Sigma Aldrich) e utilizados sem purificação prévia. As reações em atmosfera inerte foram executadas sob atmosfera de argônio.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), matriz de sílica gel, em suporte de alumínio, com indicador fluorescente. A revelação dos produtos em CCD foi feita com luz de UV, iodo, ácido fosfomolibdico em etanol ou solução ácida de vanilina. As purificações das reações foram feitas através de colunas cromatográficas, utilizando como fase estacionária sílica flash 230 – 400 mesh ou alumina neutra e acetato de etila e hexano como eluentes.

O anidrido triflico usado como reagente ativador de amidas foi destilado sob  $P_2O_5$  no momento da execução das reações, pois após destilado, mesmo armazenado em sistema seco e atmosfera inerte, se mantém puro por apenas 48 horas, como pode ser observado pela mudança de sua coloração e aspecto.

As bases derivadas da piridina, 2,6-lutidina, 2,4-lutidina e 2-Metoxipiridina foram utilizadas após serem destiladas sob KOH. Já as bases 2-bromopiridina e 2-iodopiridina foram utilizadas sem purificação prévia.

A purificação das cetonas **1c** – **11c** foi feita através de colunas cromatográficas logo após a etapa de extração das reações, uma vez que foi observado que o produto é degradado gradualmente do bruto reacional com o passar do tempo.

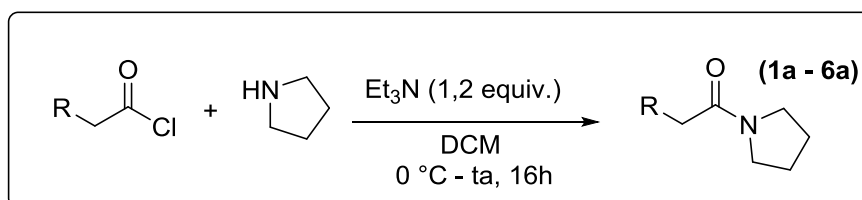
As análises de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1H$  e  $^{13}C$  foram realizadas utilizando espectrômetros Varian VNMRS-400, Varian VNMRS-500 MHz e Varian Inova-300 MHz, e os estudos espectroscópicos foram

---

<sup>69</sup> Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of laboratory chemicals*; 4th ed.; Butterworth Heinemann, 1997.

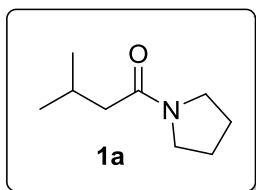
executados em um espectrômetro Varian VNMR dd1-300 MHz, em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizado como padrão interno nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e em relação ao  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , e as multiplicidades são dadas por s = singlete, d = dublete, t = tripleto, q = quarteto, qt = quinteto, nt = noneto e m = multiplete, o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

## 5.2 Procedimento geral para a síntese de amidas a partir de cloretos ácidos



Em um balão de duas bocas, com barra de agitação magnética, sistema seco e atmosfera de argônio, foram adicionados 100 mL de diclorometano seco (0,2 M), trietilamina seca (1,3 mL, 9 mmol, 1,2 equiv.) e pirrolidina destilada (0,7 mL, 8,4 mmol, 1,1 equiv.). O meio reacional foi resfriado a  $0^\circ\text{C}$  e o cloreto ácido apropriado (7,5 mmol, 1 equiv.) foi adicionado lentamente. Após a total adição deste, a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 16 h. Após esse período, a fase orgânica foi diluída com diclorometano e lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL), solução de  $\text{HCl}$  1M (40 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (40 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica como fase estacionária e hexano/acetato de etila (3:1) como eluente. Os compostos **1a** – **6a** foram obtidos como um óleo viscoso amarelo.

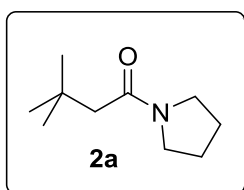
**3-metil-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona (1a).**



**Fórmula molecular:** C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO. **MM:** 155 g/mol.

**Rendimiento:** 1,03 g, 6,65 mmol, 89%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,35 Hexano/AcOEt, 60:40. **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm): 0,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H); 1,85 (qt, *J* = 6,8 Hz, 2H); 1,95 (qt, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,13 – 2,22 (m, 3H); 3,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H) **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 22,6 (2CH<sub>3</sub>); 24,3 (CH<sub>2</sub>); 25,4 (CH<sub>2</sub>); 26,1 (CH); 43,6 (CH<sub>2</sub>); 45,4 (CH<sub>2</sub>); 46,7 (CH<sub>2</sub>); 171,1 (C=O).

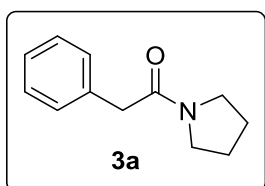
**3,3-dimetil-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona (2a).**



**Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO. **MM:** 169 g/mol.

**Rendimiento:** 1,07 g, 6,32 mmol, 85%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,35 Hexano/AcOEt, 60:40. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm): 1,06 (s, 9H); 1,84 (qt, *J* = 6,2 Hz, 2H); 1,94 (qt, *J* = 6,2 Hz, 2H); 2,19 (s, 2H); 3,41 – 3,50 (m, 4H) **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 24,3 (CH<sub>2</sub>); 26,2 (CH<sub>2</sub>); 29,9 (3CH<sub>3</sub>); 31,3 (C<sub>q</sub>); 45,4 (CH<sub>2</sub>); 46,8 (CH<sub>2</sub>); 47,4 (CH<sub>2</sub>); 170,7 (C=O).

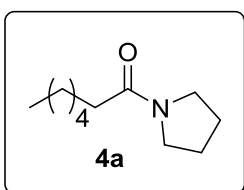
**2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (3a).**



**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO. **MM:** 189 g/mol.

**Rendimiento:** 1,02 g, 5,41 mmol, 72%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,40 Hexano/AcOEt, 70:30. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm): 1,77 – 1,97 (m, 4H); 3,42 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 3,49 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 3,66 (s, 2H); 7,20 – 7,35 (m, 5H) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 24,3 (CH<sub>2</sub>); 26,1 (CH<sub>2</sub>); 42,2 (CH<sub>2</sub>); 45,9 (CH<sub>2</sub>); 46,8 (CH<sub>2</sub>); 126,6 (CH); 128,5 (2CH); 128,9 (2CH); 134,9 (C<sub>0</sub>); 169,5 (C=O).

**1-(pirrolidin-1-il)heptan-1-ona (4a).**

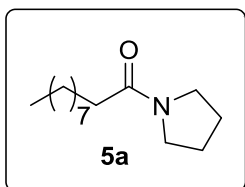


**Fórmula molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO. **MM:** 183 g/mol.

**Rendimiento:** 1,29 g, 7,05 mmol, 94%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,38 Hexano/AcOEt, 60:40. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm): 0,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,23 – 1,41 (m, 6H); 1,65 (qt, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,80 – 2,01 (m, 4H); 2,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H); 3,37 – 3,50

(m, 4H) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 14,0 (CH<sub>3</sub>); 22,5 (CH<sub>2</sub>); 24,3 (CH<sub>2</sub>); 24,9 (CH<sub>2</sub>); 26,1 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 31,6 (CH<sub>2</sub>); 34,8 (CH<sub>2</sub>); 45,5 (CH<sub>2</sub>); 46,6 (CH<sub>2</sub>); 171,9 (C=O).

### 1-(pirrolidin-1-il)decan-1-ona (5a).



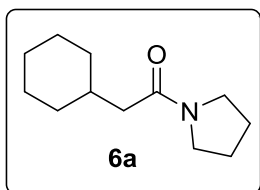
**Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO. **MM:** 225 g/mol.

**Rendimento:** 1,50 g, 6,67 mmol, 89%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,42

Hexano/AcOEt, 60:40. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

δ (ppm): 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,20 – 1,38 (m, 12H); 1,64 (qt, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,79 – 2,01 (m, 4H); 2,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H); 3,38 – 3,50 (m, 4H) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 14,1 (CH<sub>3</sub>); 22,6 (CH<sub>2</sub>); 24,4 (CH<sub>2</sub>); 24,9 (CH<sub>2</sub>); 26,1 (CH<sub>2</sub>); 29,3 (CH<sub>2</sub>); 29,4 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 31,9 (CH<sub>2</sub>); 34,9 (CH<sub>2</sub>); 45,6 (CH<sub>2</sub>); 46,6 (CH<sub>2</sub>); 171,9 (C=O).

### 2-cicloexil-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (6a).



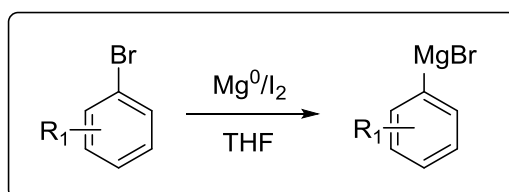
**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO. **MM:** 195 g/mol.

**Rendimento:** 1,33 g, 6,82 mmol, 91%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,35

Hexano/AcOEt, 60:40. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

δ (ppm): 0,86 – 1,05 (m, 2H); 1,06 – 1,36 (m, 3H); 1,61 – 1,99 (m, 10H); 2,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); 3,38 – 3,50 (m, 4H) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 24,4 (CH<sub>2</sub>); 26,11 (CH<sub>2</sub>); 26,14 (2CH<sub>2</sub>); 26,3 (CH<sub>2</sub>); 33,4 (2CH<sub>2</sub>); 34,9 (CH); 42,4 (CH<sub>2</sub>); 45,5 (CH<sub>2</sub>); 46,8 (CH<sub>2</sub>); 171,2 (C=O).

## 5.3 Procedimento geral para a geração de Reagentes de Grignard

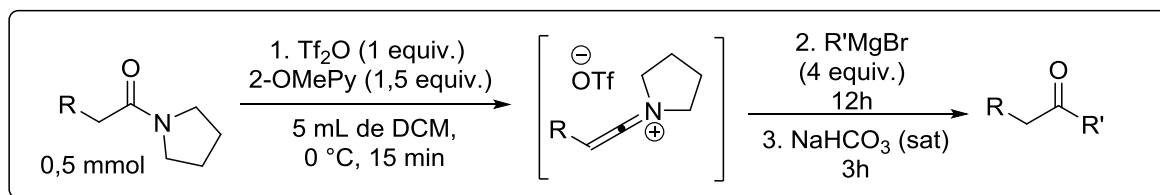


Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo e barra de agitação magnética, sistema seco e atmosfera de argônio, foram adicionados magnésio em raspas (0,2 g, 2,00 mmol, 1 equiv.), 8 mL de THF anidro e iodo. Após, adicionou-se lentamente o haleto de arila apropriado (2

mmol, 1 equiv.). A reação permaneceu sob agitação até o consumo total do magnésio metálico.

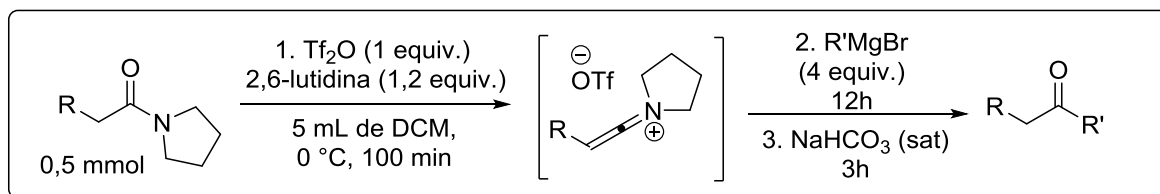
#### 5.4 Procedimento geral para a reação de sais de cetenímínio com reagentes de Grignard

##### Condição 1:

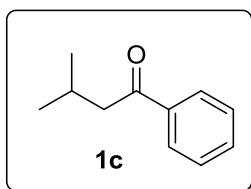


Em um Schlenk de 50 mL, com barra de agitação magnética, sistema seco e atmosfera de argônio, foram adicionados 5 mL de diclorometano seco, amida apropriada (**1a** = 0,077g; **2a** = 0,085g; **3a** = 0,094g; **4a** = 0,092g; **5a** = 0,1125g e **6a** = 0,096g, 0,5 mmol, 1 equiv.) e 2-metoxipiridina (0,08 mL, 0,75 mmol, 1,5 equiv.). O sistema reacional foi resfriado a 0 °C e, então, o anidrido triflico (0,09 mL, 0,5 mmol, 1 equiv.) foi adicionado lentamente. O meio reacional permaneceu sob agitação por 15 minutos a 0 °C e, após esse período, o reagente de Grignard (2,0 mL, 2 mmol, 4 equiv.) foi adicionado vagarosamente a 0 °C. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. A fase orgânica foi diluída em diclorometano (30 mL) e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (15 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando alumina neutra como fase estacionária e hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Os compostos **1c** – **11c** foram obtidos como um óleo viscoso incolor.



**Condição 2:**

Em um Schlenk de 50 mL, com barra de agitação magnética, sistema seco e atmosfera de argônio, foram adicionados 5 mL de diclorometano seco, amida apropriada (**1a** = 0,077g; **2a** = 0,085g; **3a** = 0,094g; **4a** = 0,092g; **5a** = 0,1125g e **6a** = 0,096g, 0,5 mmol, 1 equiv.) e 2,6-lutidina (0,068 mL, 0,6 mmol, 1,2 equiv.). O sistema reacional foi resfriado a 0 °C e, então, o anidrido triflico (0,09 mL, 0,5 mmol, 1 equiv.) foi adicionado lentamente. O meio reacional permaneceu sob agitação por 100 minutos a 0 °C e, após esse período, o reagente de Grignard (2,0 mL, 2 mmol, 4 equiv.) foi adicionado vagarosamente a 0 °C. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. A fase orgânica foi diluída em diclorometano (30 mL) e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (15 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando alumina neutra como fase estacionária e hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Os compostos **1c** – **11c** foram obtidos como um óleo viscoso incolor.

**3-metil-1-fenilbutan-1-ona (1c).**

**Fórmula molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O. **MM:** 162 g/mol.

**Rendimento:** 0,03 g, 0,175 mmol, 35%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,45

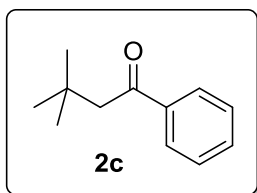
Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm):

1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); 2,30 (nt, *J* = 6,7 Hz, 1H); 2,84 (d, *J*

= 6,9 Hz, 2H); 7,44 - 7,49 (m, 2H); 7,51 - 7,57 (m, 1H); 7,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm): 22,8 (2CH<sub>3</sub>); 25,2 (CH); 47,5 (CH<sub>2</sub>); 128,5

(2CH); 128,8 (2CH); 132,9 (CH); 137,4 (C<sub>0</sub>); 200,3 (C=O).

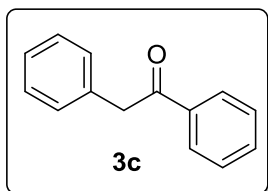
**3,3-dimetil-1-fenilbutan-1-ona (2c).**

**Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O. **MM:** 176 g/mol.

**Rendimento:** 0,02 g, 0,125 mmol, 25%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,45

Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm): 1,06 (s, 9H); 2,86 (s, 2H); 7,42 - 7,47 (m, 2H); 7,51 - 7,57

(m, 1H); 7,96 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 30,1 (3CH<sub>3</sub>); 31,4 (C<sub>q</sub>); 50,1(CH<sub>2</sub>); 128,2 (2CH); 128,5 (2CH); 132,7 (CH); 138,6 (C<sub>0</sub>); 200,5 (C=O).

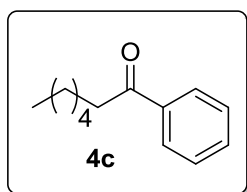
**1,2-difeniletan-1-ona (3c).**

**Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O. **MM:** 196 g/mol.

**Rendimento:** 0,03 g, 0,16 mmol, 32%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,28

Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm): 4,28 (s, 2H); 7,21 - 7,37 (m, 5H); 7,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H);

7,55 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H); 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 45,3 (CH<sub>2</sub>); 126,7 (CH); 128,40 (CH); 128,44 (CH); 128,47 (CH); 129,3 (2CH); 133,0 (2CH); 134,4 (C<sub>0</sub>); 136,4 (C<sub>0</sub>); 197,4 (C=O).

**1-fenilheptan-1-ona (4c).**

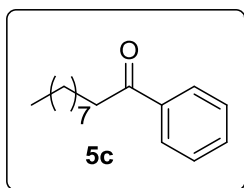
**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O. **MM:** 190 g/mol.

**Rendimento:** 0,05 g, 0,255 mmol, 51%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,50

Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm): 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,28 - 1,46 (m, 6H); 1,74 (qt, *J* =

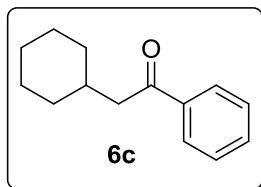
7,3 Hz, 2H); 2,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,42 - 7,49 (m, 2H); 7,51 - 7,59 (m, 1H); 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H) **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 14,0 (CH<sub>3</sub>); 22,5 (CH<sub>2</sub>); 24,4 (CH<sub>2</sub>); 29,0 (CH<sub>2</sub>); 31,7 (CH<sub>2</sub>); 38,7 (CH<sub>2</sub>); 128,0 (CH); 128,1 (CH); 128,5 (2CH); 132,8 (CH); 137,1 (C<sub>0</sub>); 200,6 (C=O).

**1-fenildecán-1-ona (5c).**



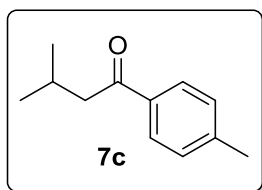
**Fórmula molecular:**  $C_{16}H_{24}O$ . **MM:** 232 g/mol.  
**Rendimento:** 0,08 g, 0,35 mmol, 70%. **CCD:**  $R_f = 0,50$   
 Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ).  $\delta$  (ppm):  
 0,87 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,20 - 1,43 (m, 12H); 1,73 (qt,  $J =$   
 6,3, 2H); 2,95 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,40 - 7,46 (m, 2H); 7,52 - 7,61 (m, 1H); 7,94  
 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14,1 ( $CH_3$ ); 22,7 ( $CH_2$ );  
 24,4 ( $CH_2$ ); 29,3 ( $CH_2$ ); 29,4 ( $CH_2$ ); 29,50 ( $CH_2$ ); 29,51 ( $CH_2$ ); 31,9 ( $CH_2$ ); 38,6  
 ( $CH_2$ ), 128,1 (2CH); 128,5 (2CH); 132,8 (CH); 137,1 ( $C_0$ ); 200,6 (C=O).

**2-cicloexil-1-feniletan-1-ona (6c).**



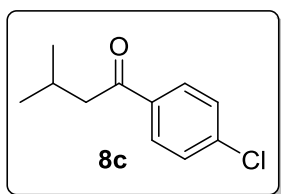
**Fórmula molecular:**  $C_{14}H_{18}O$ . **MM:** 202 g/mol.  
**Rendimento:** 0,04 g, 0,2 mmol, 40%. **CCD:**  $R_f = 0,45$   
 Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ).  
 $\delta$  (ppm): 0,87 - 1,38 (m, 6H); 1,67 - 1,81 (m, 4H); 1,90 -  
 2,05 (m, 1H); 2,82 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H); 7,40 - 7,48 (m, 2H); 7,56 - 7,62 (m, 1H);  
 7,95 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 26,2 (2 $CH_2$ ); 26,3  
 ( $CH_2$ ); 33,5 (2 $CH_2$ ); 34,6 (CH); 46,2 ( $CH_2$ ); 128,2 (2CH); 128,5 (2CH); 132,9  
 (CH); 137,5 ( $C_0$ ); 200,3 (C=O).

**3-metil-1-(p-toluil)butan-1-ona (7c).**



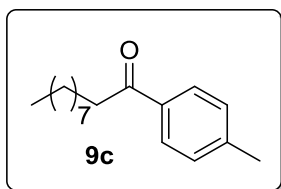
**Fórmula molecular:**  $C_{12}H_{16}O$ . **MM:** 176 g/mol.  
**Rendimento:** 0,025 g, 0,14 mmol, 28%. **CCD:**  $R_f = 0,45$   
 Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ).  
 $\delta$  (ppm): 0,98 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H); 2,28 (nt,  $J = 6,7$  Hz, 1H);  
 2,40 (s, 3H); 2,80 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H); 7,25 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,85 (d,  $J = 8,1$   
 Hz, 2H) **RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 21,6 ( $CH_3$ ); 22,8 (2 $CH_2$ ); 25,3  
 (CH); 47,4 ( $CH_2$ ); 128,2 (2CH); 129,3 (2CH); 134,9 ( $C_0$ ); 143,5 ( $C_0$ ); 200,1  
 (C=O).

**1-(4-clorofenil)-3-metilbutan-1-ona (8c).**



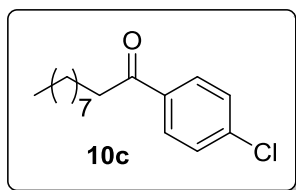
**Fórmula molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO. **MM:** 196 g/mol.  
**Rendimento:** 0,035 g, 0,175 mmol, 35%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,40  
 Hexano/AcOEt, 80:20. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).  
 δ (ppm): 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); 2,28 (nt, *J* = 6,7 Hz, 1H);  
 2,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H) **RMN <sup>13</sup>C**  
 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 22,7 (2CH<sub>3</sub>); 25,2 (CH); 47,4 (CH<sub>2</sub>); 128,8  
 (2CH); 129,5 (2CH); 135,7 (C<sub>0</sub>); 139,2 (C<sub>0</sub>); 199,1 (C=O).

**1-(*p*-toluil)decan-1-ona (9c).**

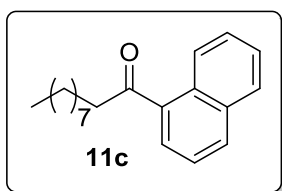


**Fórmula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O. **MM:** 246 g/mol.  
**Rendimento:** 0,05 g, 0,21 mmol, 42%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,50  
 Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).  
 δ (ppm): 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,21 – 1,41 (m, 12H);  
 1,72 (qt, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,2  
 Hz, 2H); 7,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H) **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 14,1  
 (CH<sub>3</sub>); 21,6 (CH<sub>3</sub>); 22,6 (CH<sub>2</sub>); 24,5 (CH<sub>2</sub>); 29,3 (CH<sub>2</sub>); 29,4 (CH<sub>2</sub>); 29,45 (CH<sub>2</sub>);  
 29,46 (CH<sub>2</sub>); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 38,5 (CH<sub>2</sub>); 128,1 (2CH); 129,2 (2CH); 134,6 (C<sub>0</sub>);  
 143,5 (C<sub>0</sub>); 200,3 (C=O).

**1-(4-clorofenil)decan-1-ona (10c).**



**Fórmula molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClO. **MM:** 266 g/mol.  
**Rendimento:** 0,05 g, 0,2 mmol, 40%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,40  
 Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).  
 δ (ppm): 0,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,21 – 1,42 (m, 12H);  
 1,72 (qt, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,89  
 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H) **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 14,1 (CH<sub>3</sub>); 22,6  
 (CH<sub>2</sub>); 24,3 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 29,3 (CH<sub>2</sub>); 29,43 (CH<sub>2</sub>); 29,44 (CH<sub>2</sub>); 31,9  
 (CH<sub>2</sub>); 38,6 (CH<sub>2</sub>); 128,8 (2CH); 129,4 (2CH); 135,3 (C<sub>0</sub>); 139,2 (C<sub>0</sub>); 199,3  
 (C=O).

**1-(naftalen-1-il)decan-1-ona (11c).**

**Fórmula molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O. **MM:** 282 g/mol.

**Rendimento:** 0,025 g, 0,09 mmol, 18%. **CCD:** R<sub>f</sub> = 0,45

Hexano/AcOEt, 85:15. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,20 – 1,45 (m, 12H);

1,78 (qt, *J* = 7,5 Hz, 2H); 3,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,45 – 7,60 (m, 3H); 7,82 -

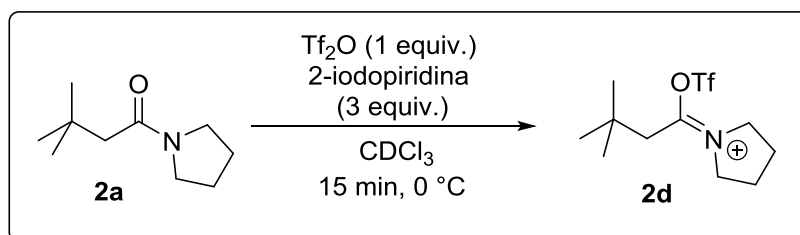
7,89 (m, 2H); 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 8,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H) **RMN <sup>13</sup>C** (100

MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 14,1 (CH<sub>3</sub>); 22,6 (CH<sub>2</sub>); 24,8 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 29,3

(CH<sub>2</sub>); 29,43 (CH<sub>2</sub>); 29,44 (CH<sub>2</sub>); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 42,4 (CH<sub>2</sub>); 124,3 (CH); 125,7

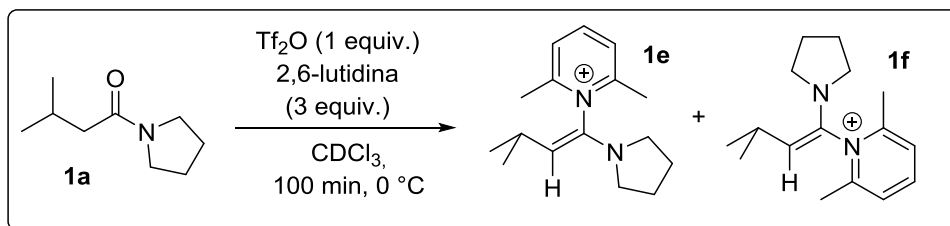
(CH); 126,4 (CH); 127,1 (CH); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 130,1 (CH); 132,2 (C<sub>0</sub>);

133,9 (C<sub>0</sub>); 136,5 (C<sub>0</sub>); 205,2 (C=O).

**5.5 Estudos Espectroscópicos - Reações em tubos de RMN****Primeiro Estudo**

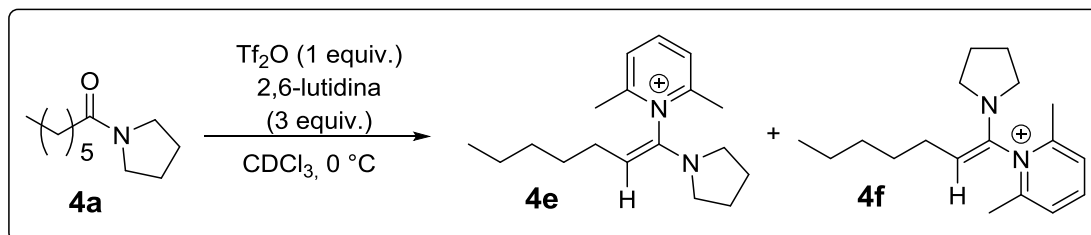
Em um tubo de RMN de 5 mm, sistema seco e atmosfera de argônio, foram adicionados a amida **2a** (0,017g, 0,1 mmol, 1 equiv.), 0,6 mL de CDCl<sub>3</sub> e 2-iodopiridina (0,032 mL, 0,3 mmol, 3 equiv.). Após a adição da base, o meio foi resfriado a 0 °C e o anidrido trifílico (0,017 mL, 0,1 mmol, 1 equiv.) foi adicionado lentamente. Quinze minutos após a adição do Tf<sub>2</sub>O, foi realizada a análise de RMN de hidrogênio. Espectros sequenciais foram adquiridos em intervalos de 5 minutos, durante 60 minutos. A proporção entre as espécies **2a** e **2d** (26:74, respectivamente) não foi alterada durante esse período.

## Segundo Estudo



Em um tubo de RMN de 5 mm, sistema seco e atmosfera de argônio, foram adicionados a amida **1a** (0,0155 g, 0,1 mmol, 1 equiv.), 0,6 mL de  $\text{CDCl}_3$  e 2,6-lutidina (0,034 mL, 0,3 mmol, 3 equiv.). Após a adição da base, o meio foi resfriado a 0 °C e o anidrido trifílico (0,017 mL, 0,1 mmol, 1 equiv.) foi adicionado lentamente. Cem minutos após a adição do  $\text{Tf}_2\text{O}$  foi realizada a análise de RMN de hidrogênio. O percentual de conversão da amida **1a** para os precursores de cetenimínio **1e** e **1f** foi de 74%.

## Terceiro Estudo



Em um tubo de RMN de 5 mm, sistema seco e atmosfera de argônio, foram adicionados a amida **4a** (0,0185 g, 0,1 mmol, 1 equiv.), 0,6 mL de  $\text{CDCl}_3$  e 2,6-lutidina (0,034 mL, 0,3 mmol, 3 equiv.). Após a adição da base, o meio foi resfriado a 0 °C e o anidrido trifílico (0,017 mL, 0,1 mmol, 1 equiv.) foi adicionado lentamente. Um minuto após a adição do  $\text{Tf}_2\text{O}$  foi realizada a análise de RMN de hidrogênio. Espectros sequenciais foram adquiridos em intervalos de tempo de 10 minutos, durante 130 minutos. A proporção entre as espécies **4e** e **4f** foi gradualmente alterada durante esse período.

---

## **Capítulo 6**

### *Referências Bibliográficas*

---

## 6. Referências Bibliográficas

- (1) Trost, B. M. *Science* **1983**, 219, 245.
- (2) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2009**, 1, 193.
- (3) Trost, B. M.; Dong, G. B. *Nature* **2008**, 456, 485.
- (4) (a) Afagh, N. A.; Yudin, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 262. (b) Peng, B.; Geerdink, D.; Farés, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5462. (c) Xiao, J. K.; Wang, A. E.; Huang, Y. H.; Huang, P. Q. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 130.
- (5) (a) Kraus, G. A.; Liu, F. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8235. (b) Oeljeklaus, J.; Kaschani, F.; Kaiser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1368.
- (6) Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*, Bookman, **2006**, p 249.
- (7) Ruider, S. A.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13856.
- (8) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
- (9) Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nature Chem.* **2012**, 4, 228.
- (10) (a) Nakajima, M.; Oda, Y.; Wada, T.; Minamikawa, R.; Shirokane, K.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 17565. (b) Xiao, K. J.; Wang, A. E.; Huang, P-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8314. (c) Xiao, K. J.; Luo, J-M.; Xia, X-E.; Wang, Y.; Huang, P-Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13075. (d) Xiao, K. J.; Wang, Y.; Huang, Y-H.; Wang, X-G.; Huang, P-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8305.
- (11) Hie, L.; Nathel, N. F. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y-F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *Nature* **2015**, 524, 79.
- (12) Allen, D. A.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7287.
- (13) Mülhaupt, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1054.
- (14) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2224.
- (15) Rens, M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 3765.



- (16) Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2869.
- (17) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 793.
- (18) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840.
- (19) Deyrup, A. J.; Kuta, S. G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 501.
- (20) Sidani, A.; Marchand-brynaert, J.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 267.
- (21) Baraznenok, L. I.; Nenajdenko, G. V.; Balenkova, S. E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077.
- (22) Charette, A.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.
- (23) Lambrecht, J.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Jochims, J. C. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 172.
- (24) Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2869.
- (25) Saimoto, H.; Houge, C.; Frisque, A.; Mochel, A.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2251.
- (26) Domingo, L.; Ríos-Gutiérrez, M.; Pérez, P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2421.
- (27) Arrieta, A.; Cossío, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1831.
- (28) Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 852.
- (29) Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2870.
- (30) Sidani, A.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 267.
- (31) (a) Brown, D. C. R.; Bataille, J. R. C.; Bruton, G.; Hinks, D. J.; Swain, A. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6719. (b) Widjaja, T.; Fitjer, A.; Pal, A.; Schmidt, H.; Noltemeyer, M.; Diedrich, C.; Grimme, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9264.
- (32) Li, H.; Hsung, P. R.; DeKorver, A. K.; Wei, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3780.

- (33) Schmidt, C.; Taleb, S.; Differding, E.; Lombaert, D. G. C.; Ghosez L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5043.
- (34) Lumbroso, A.; Catak, S.; Mossé, S.; Mesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5147.
- (35) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Bruno, C.; Giorgianni, P.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8480.
- (36) (a) Knochel, P.; Molander, G. A. *Comprehensive Organic Chemistry*, **2014**, 1, 102. (b) Ghosez, L.; Bogdan, S.; Ceresiat, M.; Frydrych, C.; Brynaert, J.; Portuguez, M.; Huber, I. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 393.
- (37) Poortere, M.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, 13, 267.
- (38) Markó, I.; Ronsmans, B.; Hesbain-Frisque, A.; Dumas, S.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2192.
- (39) (a) Snider, B. B.; Hui, F. H. A. R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5167. (b) Brady, W.; Weng, L.; Dad, M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2216.
- (40) Houge, C.; Frisque-Hesbain, A.; Mockel, A.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2920.
- (41) (a) Ghosez, L.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1849. (b) Ghosez, L.; Betzer, F.; Genicot, C.; Vallribera, A.; Cordier, J-F.; *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3411. (c) Mahuteau, F.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5183. (d) Cholerton, J. L.; Collington, W. E.; Finch, H.; Williams, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3369. (e) Adam, M.J.; Ghosez, L.; Houk, N. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2728. (f) Depré, D.; Chen, Y.-L.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6797.
- (42) Genicot, C.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7357.
- (43) Chen, L.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4467.
- (44) Chen, L.; Ghosez, L. *Tetrahedron Asymm.* **1991**, 2, 1181.

- (45) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1583.
- (46) Peng, B.; Donovan, D.; Jurberg I.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16292.
- (47) Peng, B.; Geerdink, D.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14968.
- (48) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinsty, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.
- (49) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide N. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4742.
- (50) Peng, B.; Geerdink, D.; Farés, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462.
- (51) Peng, B.; Huang, X.; Xie, L.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8718.
- (52) Theunissen, C.; Métayer, B.; Henry, N.; Compain, G.; Marrot, J.; Martin-Mingot, A.; Thibaudeau, S.; Evano, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12528.
- (53) Yamoaka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957.
- (54) (a) Percheron, V. E.; Catak, S.; Zurwerra, D.; Staiger, R.; Lachia, M.; Mesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2446. (b) Lumbroso, A.; Behra, J.; Kolleth, A.; Dakas, P-Y.; Karadeniz, U.; Catak, S.; Mossé, S.; Mesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6545. (c) Zhang, Y.; Hsung, P. R.; Zhang, X.; Huang, J. Slafer, W. B.; Davis, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1047.
- (55) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.

- (56) Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, *20*, 2940.
- (57) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.
- (58) Para revisões sobre adições de organozinco a compostos carbonílicos, ver: a) Noyori, R.; M. Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994; ch. 5. d) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
- (59) Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
- (60) Huang, W.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222.
- (61) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.
- (62) Para reações de transmetalização B-Zn ver: a) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449. b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 170.
- (63) Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
- (64) Huang, P.-Q.; Wang, Y.; Xiao, K.-J.; Huang, Y.-H. *Tetrahedron* **2015** *71*, 4248.
- (65) Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S.; Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2015**, *70*, 1202.
- (66) (a) Hursthouse, M. B.; Montevaili, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 139. (b) Dimitrov, V.; Kamenova-Nacheva, M. *J. Univ. Chem. Technol. Metallurgy* **2009**, *44*, 317.
- (67) Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962.
- (68) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*; 6th ed.; Butterworth Heinemann, **2009**.

- (69) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of laboratory chemicals*; 4th ed.; Butterworth Heinemann, **1997**.

---

## **Capítulo 7**

### *Espectros Seleccionados*

---

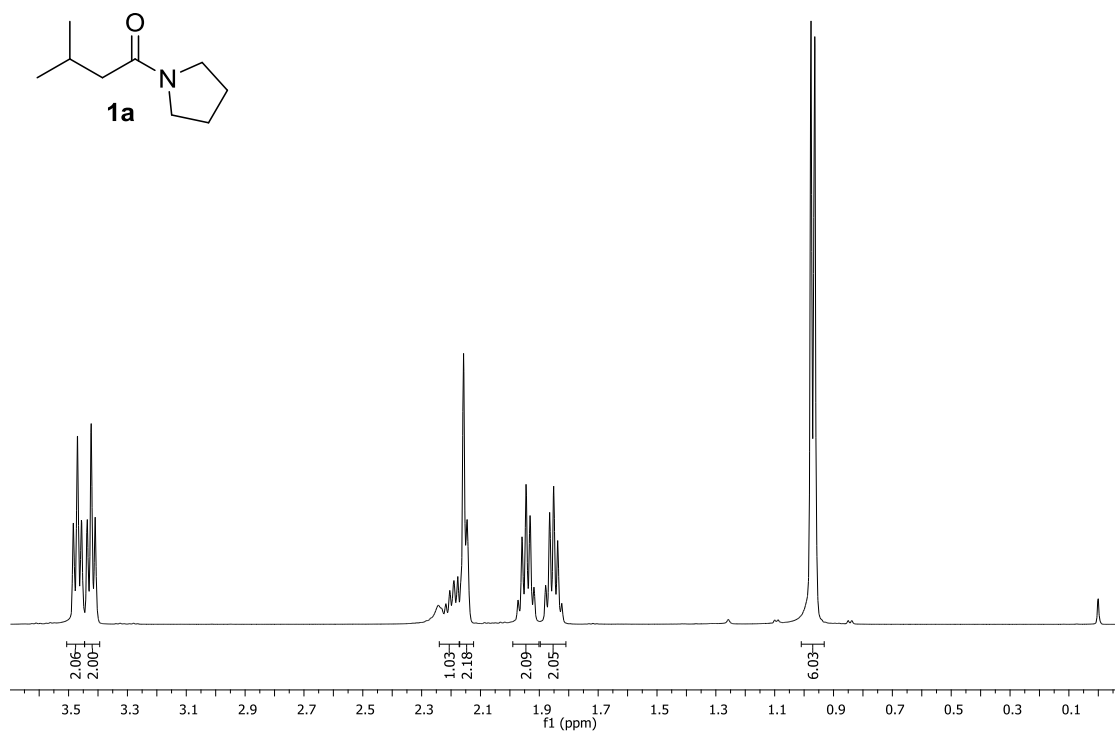


Figura 30. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 500 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **1a**.

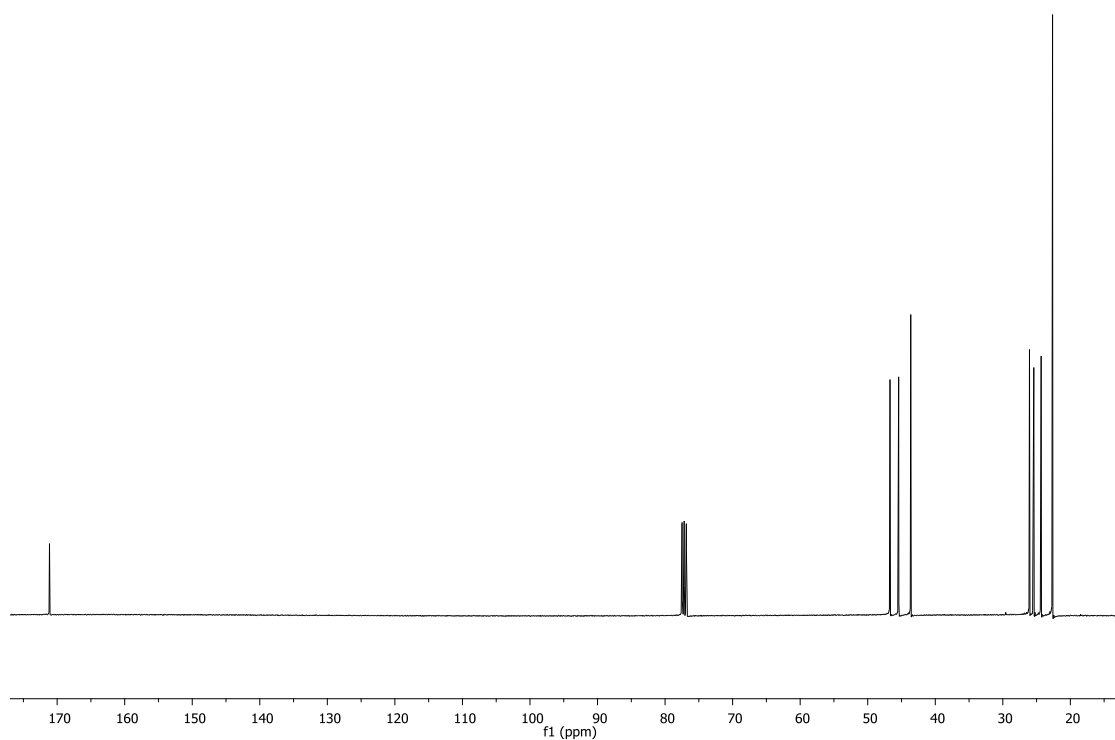


Figura 31. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **1a**.

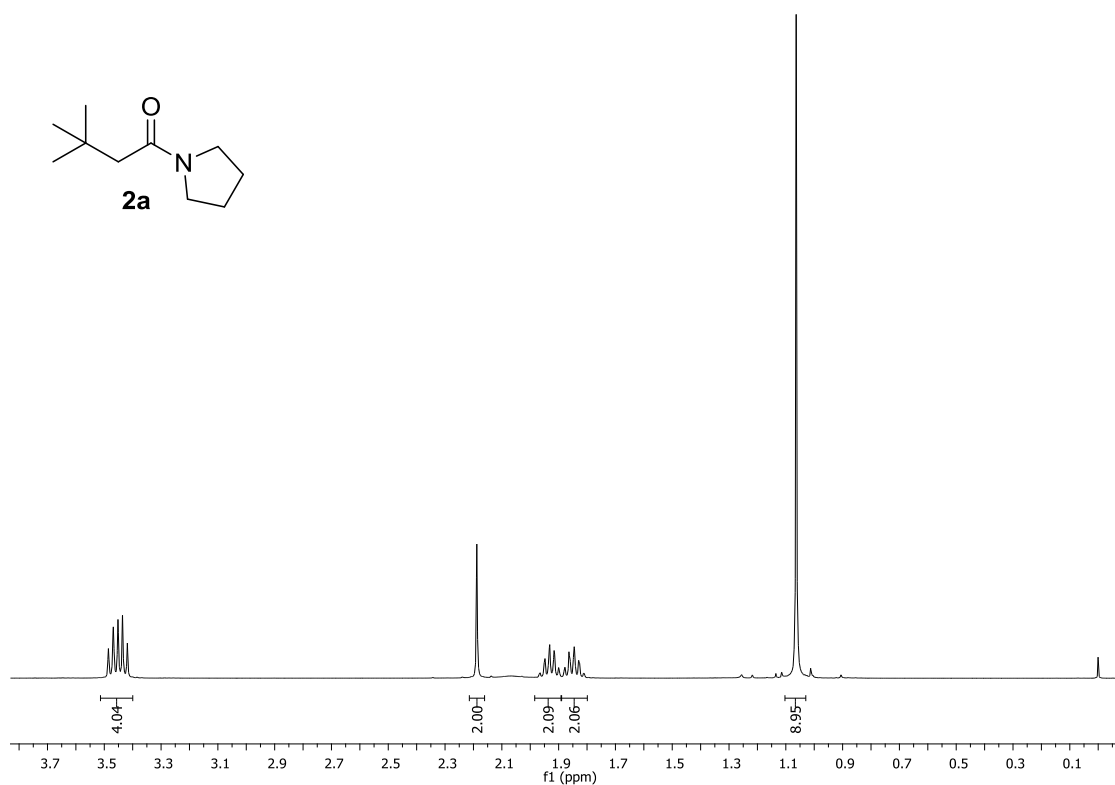


Figura 32. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **2a**.

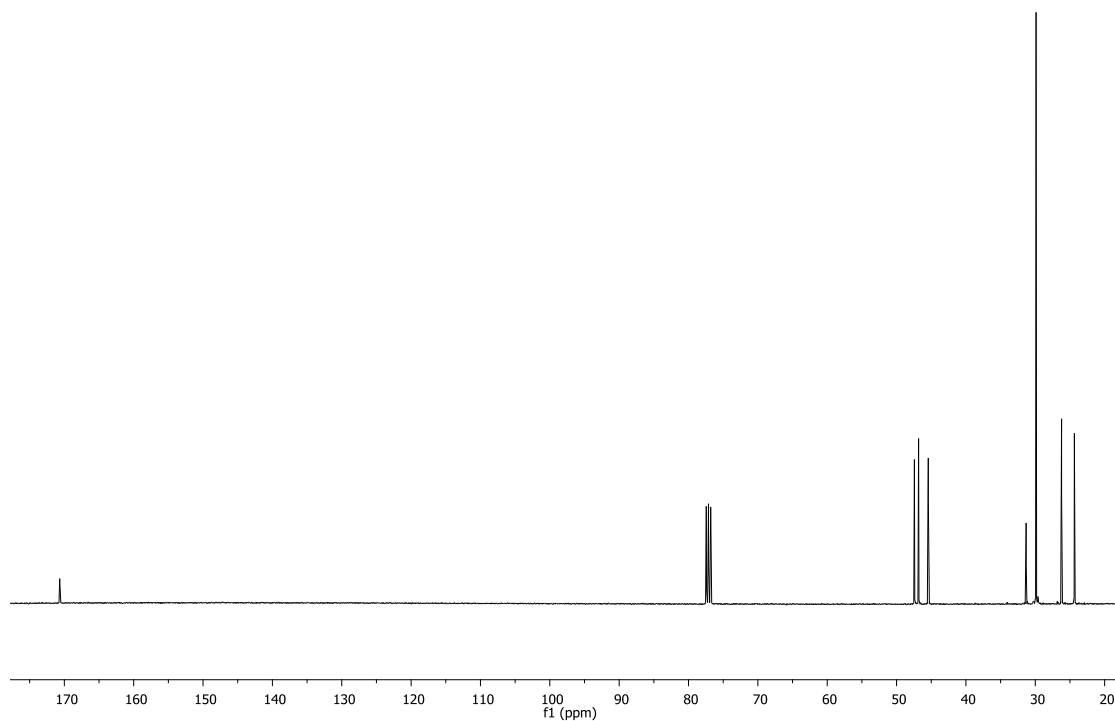


Figura 33. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **2a**.



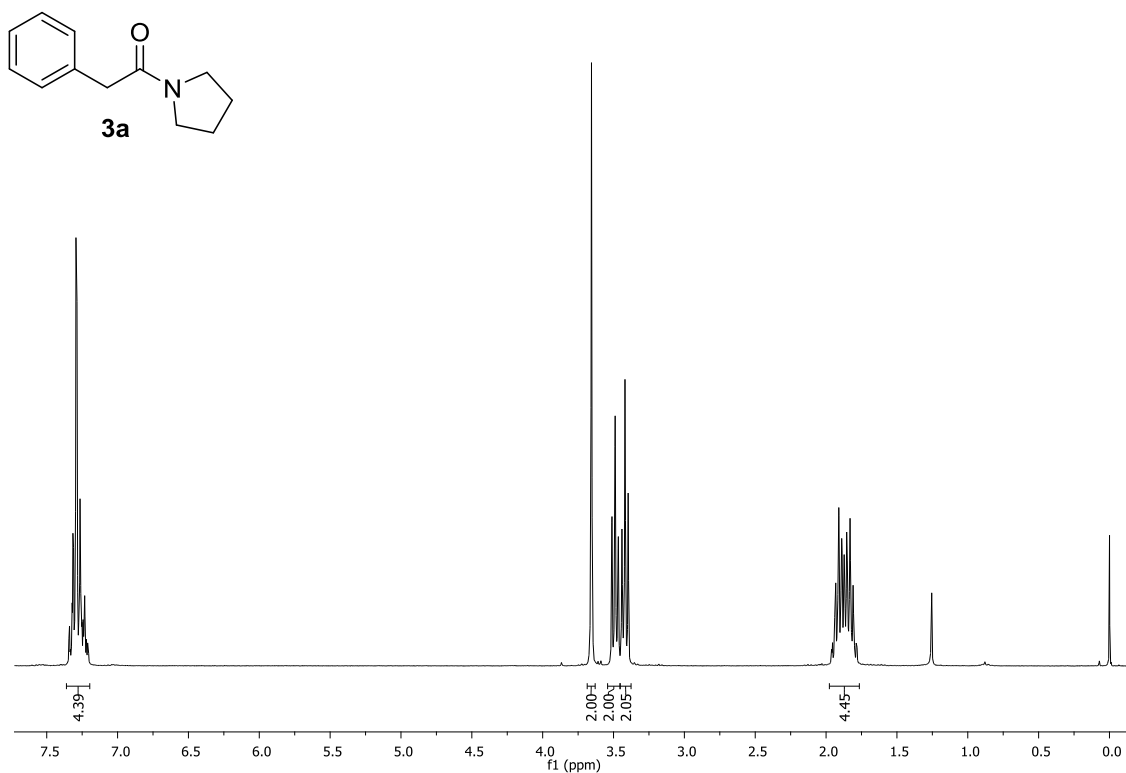


Figura 34. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **3a**.

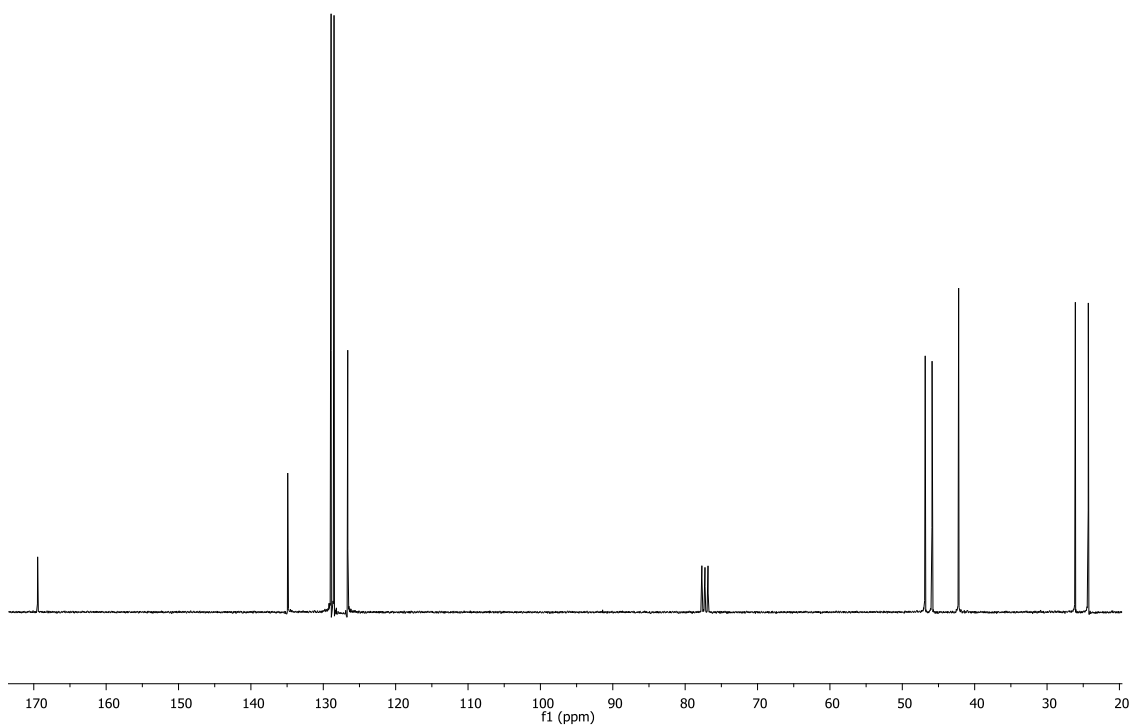


Figura 35. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **3a**.

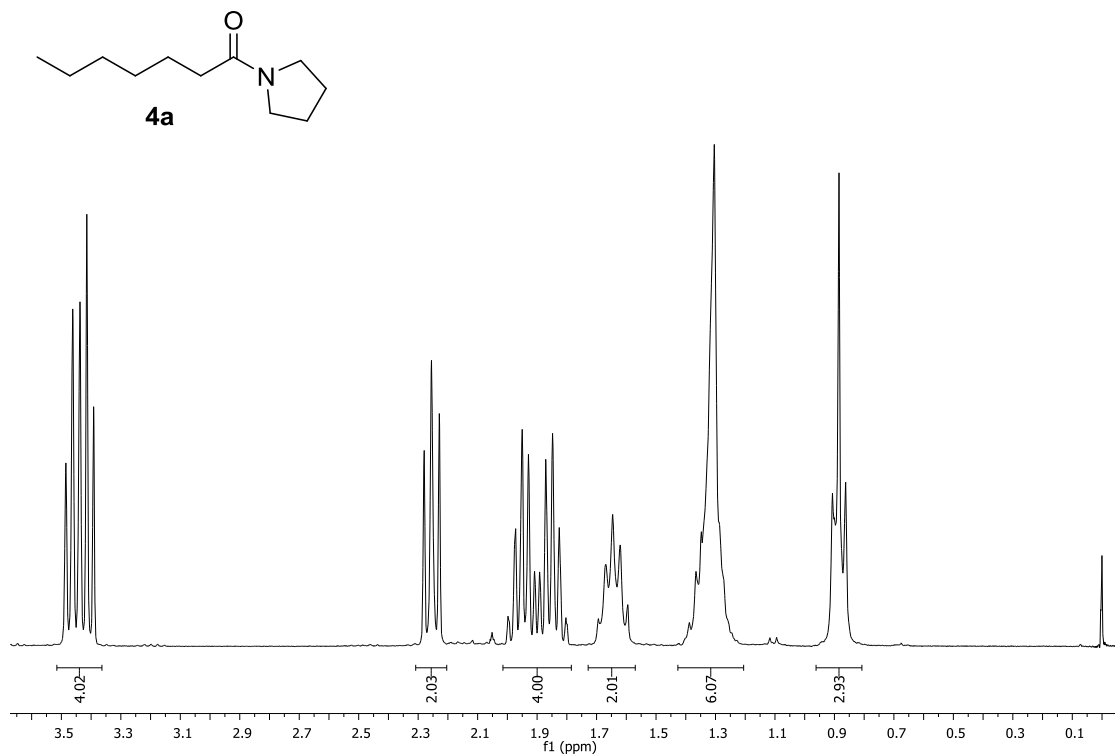


Figura 36. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz em CDCl<sub>3</sub> da amida **4a**.

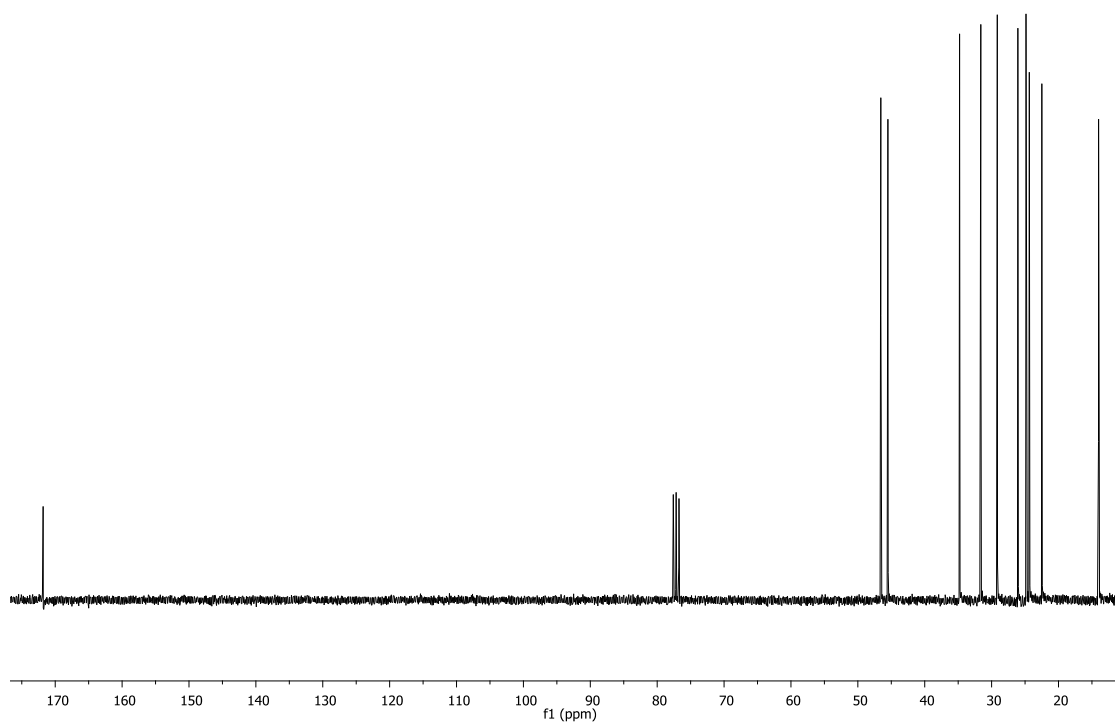


Figura 37. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 75 MHz em CDCl<sub>3</sub> da amida **4a**.

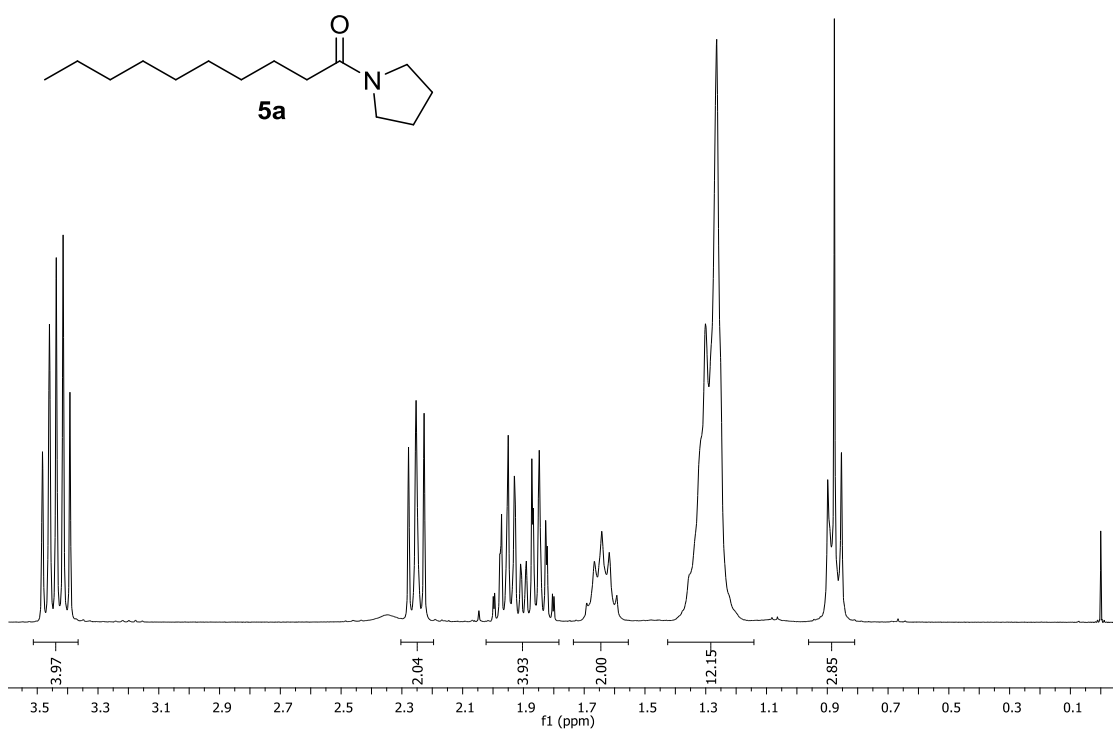


Figura 38. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz em CDCl<sub>3</sub> da amida 5a.

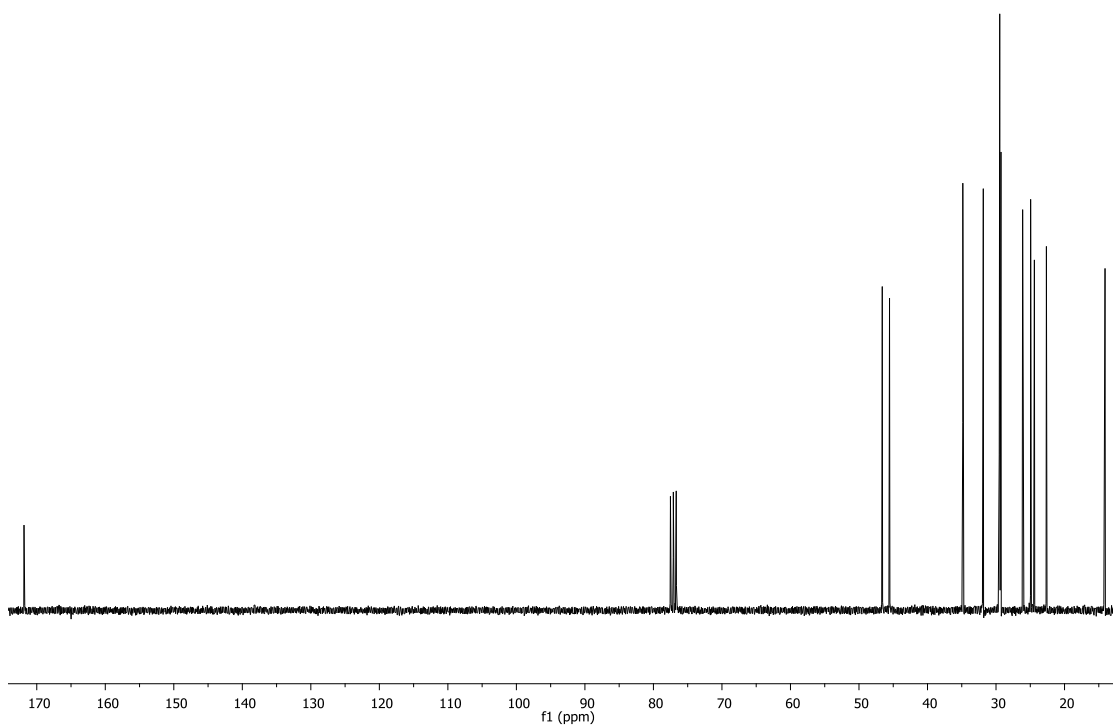


Figura 39. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 75 MHz em CDCl<sub>3</sub> da amida 5a.

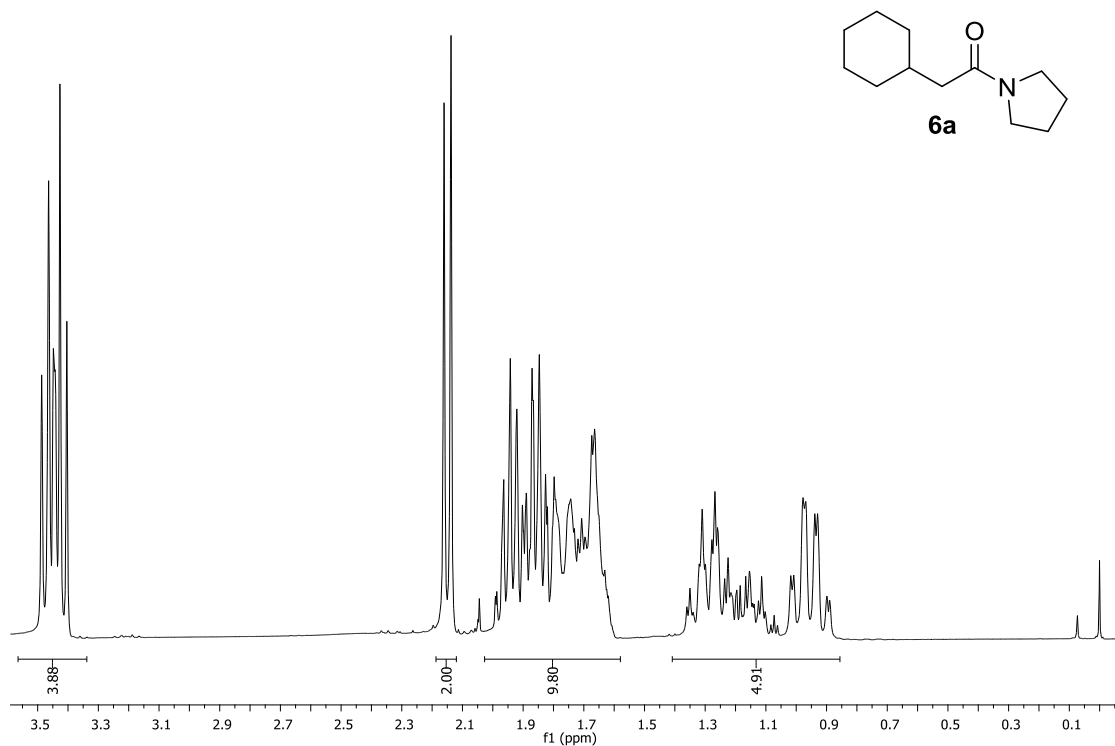


Figura 40. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **6a**.

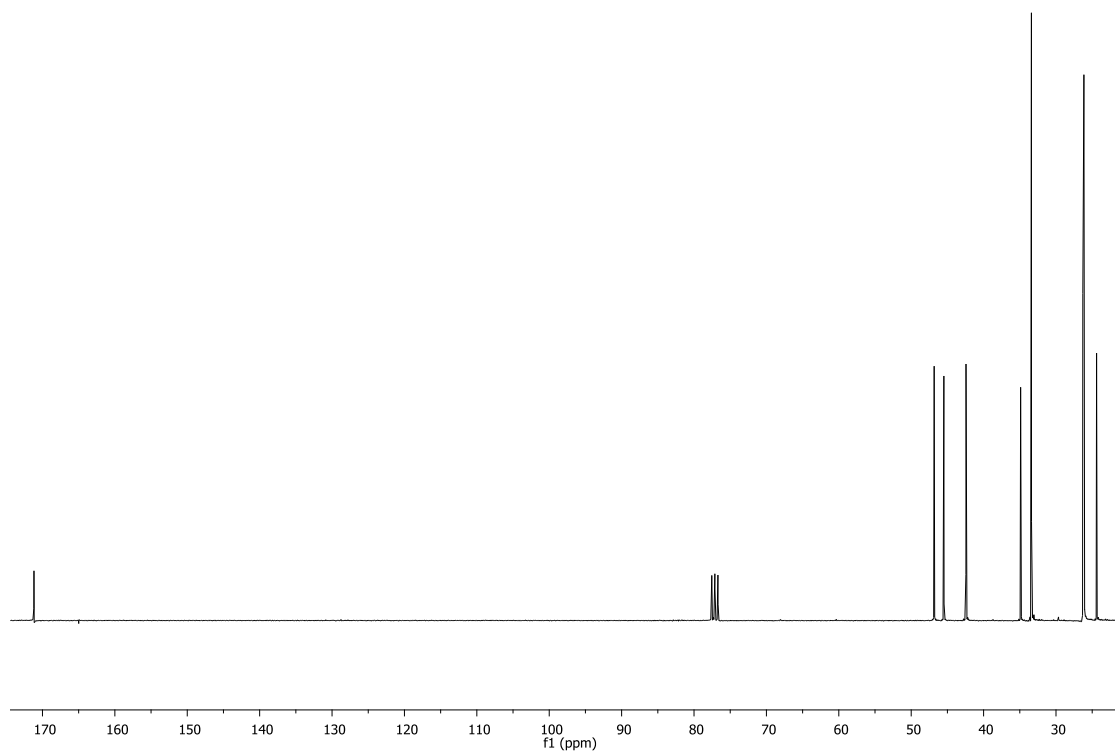


Figura 41. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da amida **6a**.

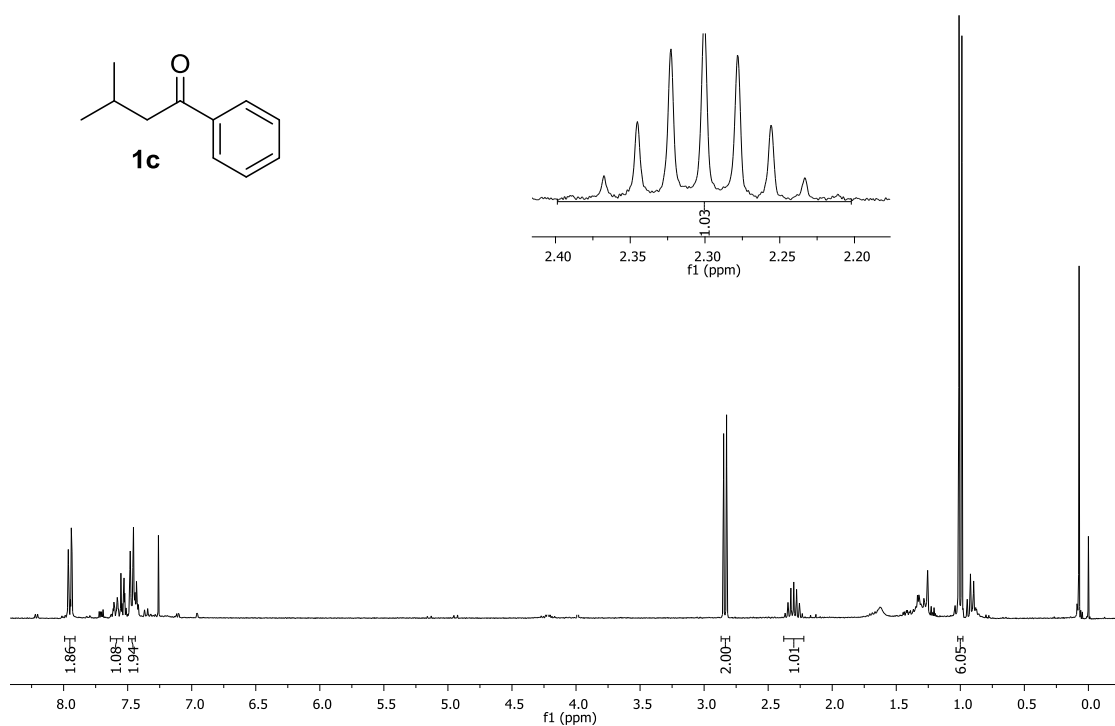


Figura 42. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona **1c**.

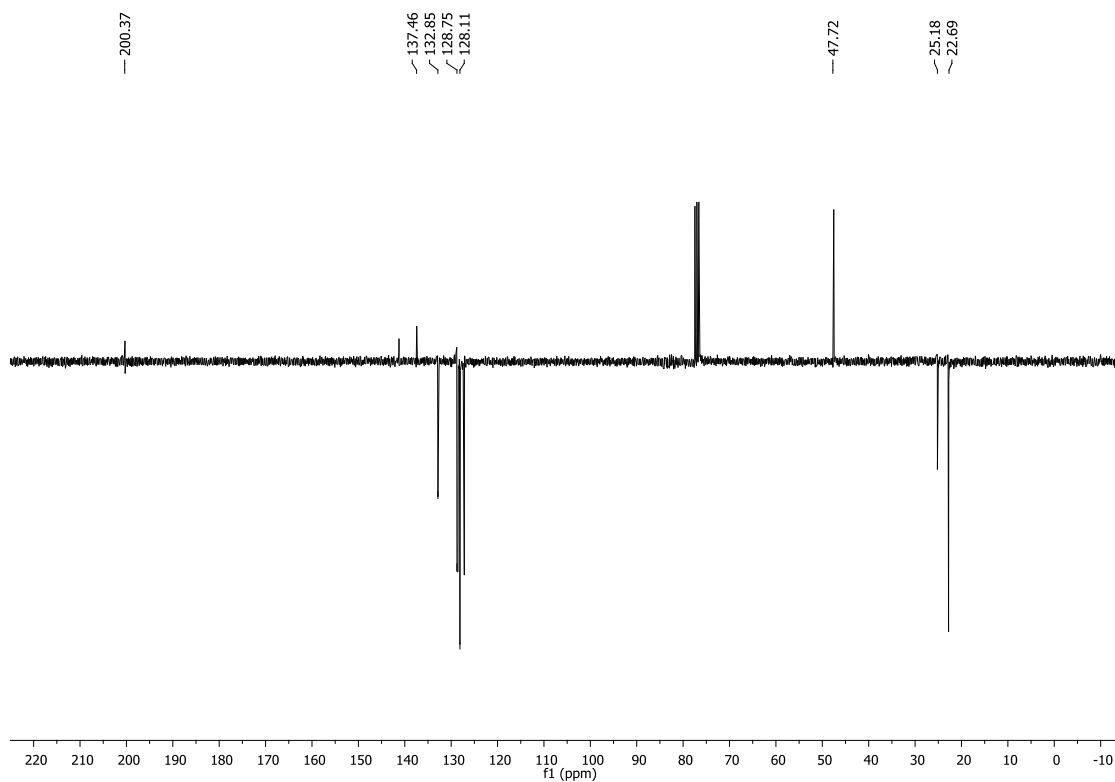


Figura 43. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (APT) a 75 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona **1c**.

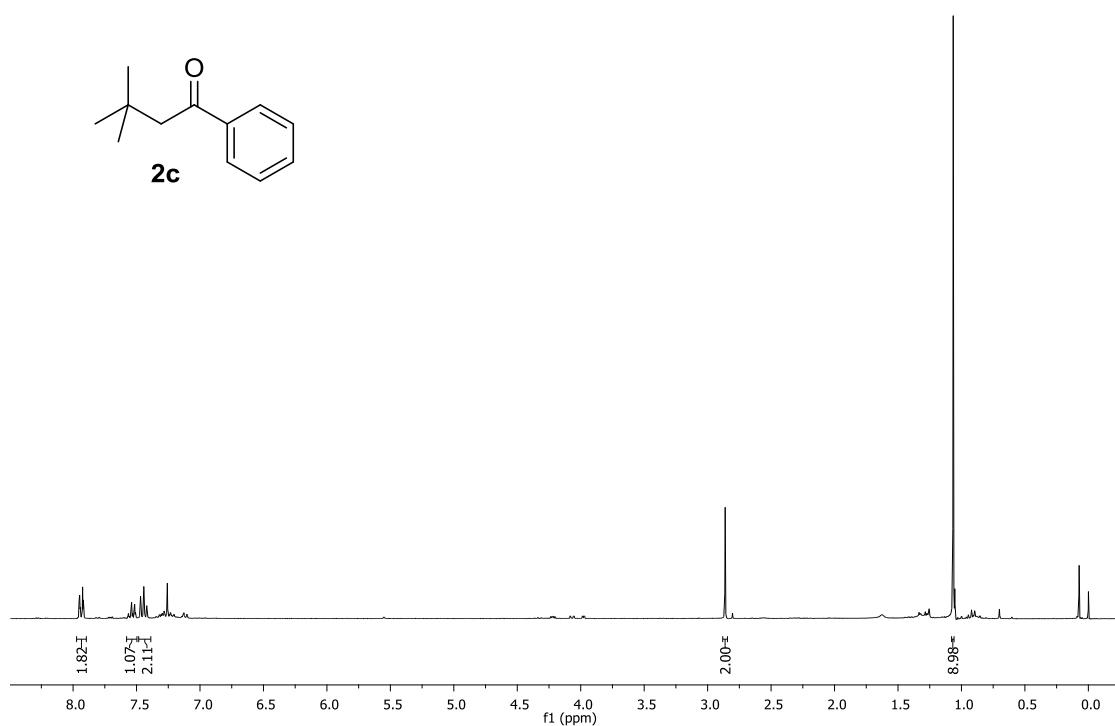


Figura 44. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona **2c**.

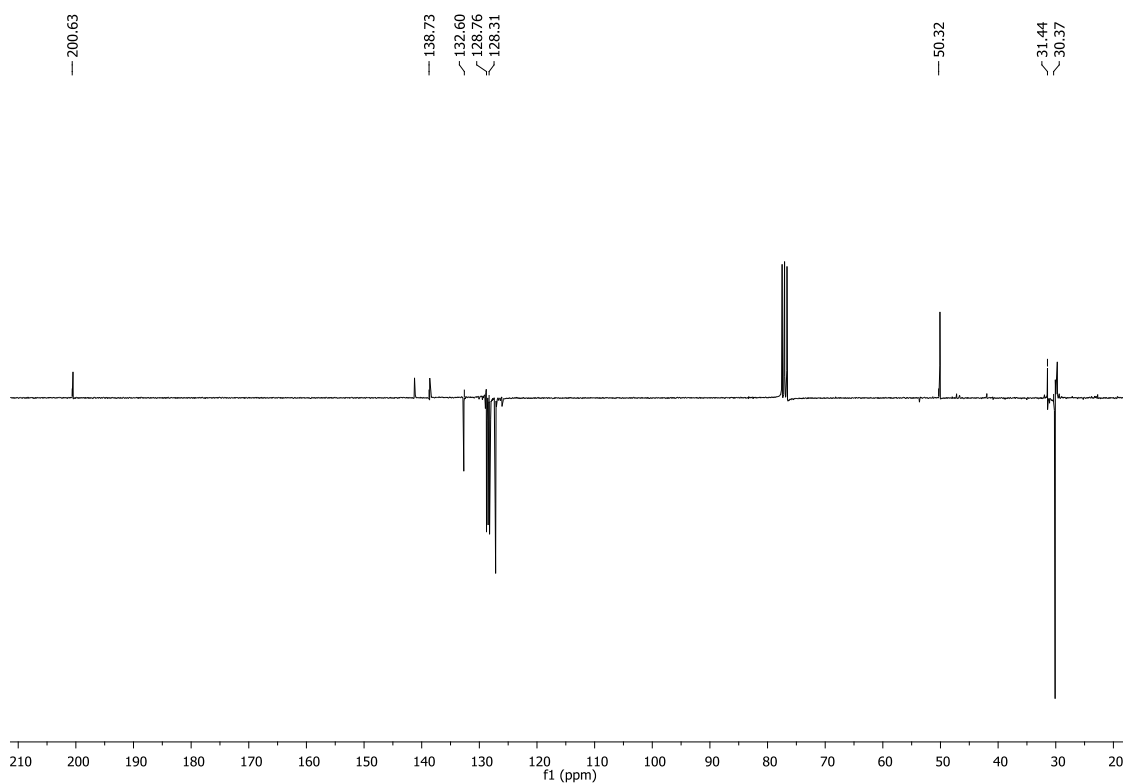


Figura 45. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (APT) a 75 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona **2c**.

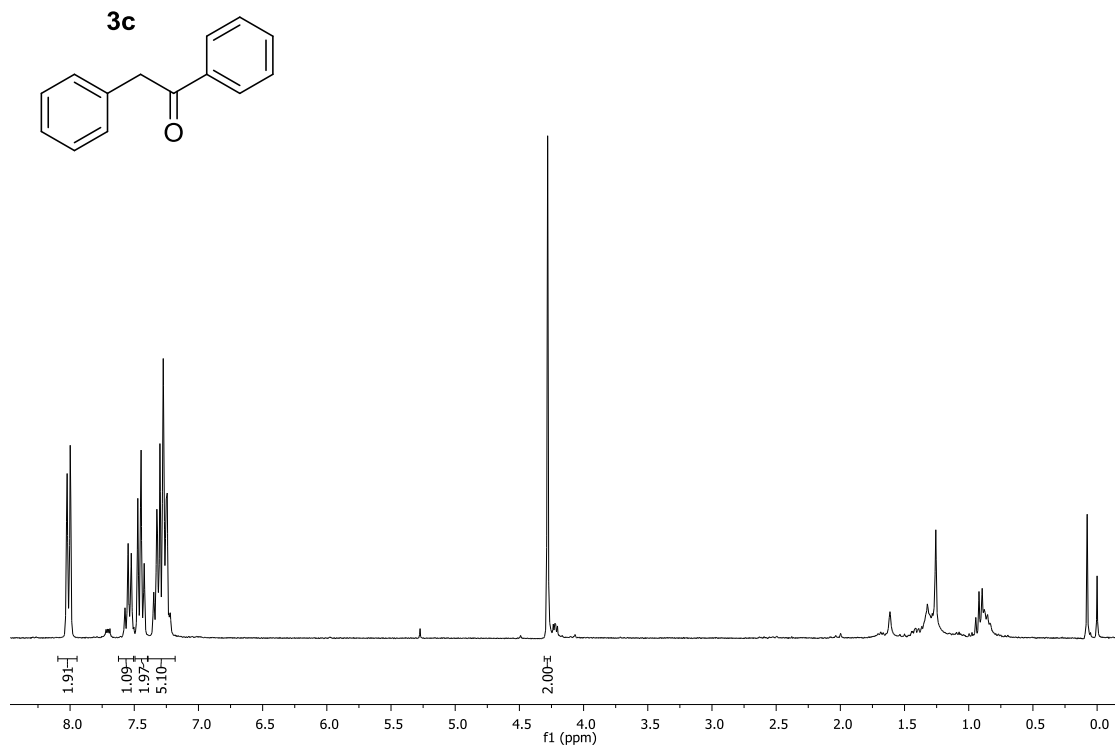


Figura 46. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da cetona **3c**.

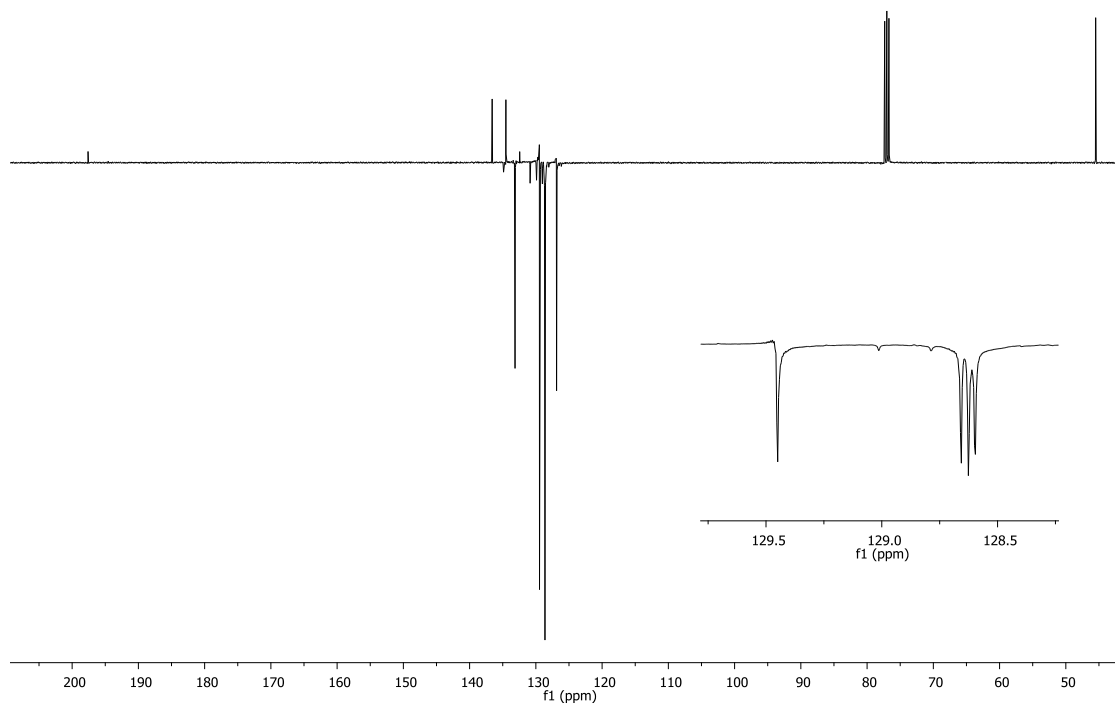


Figura 47. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (APT) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da cetona **3c**.

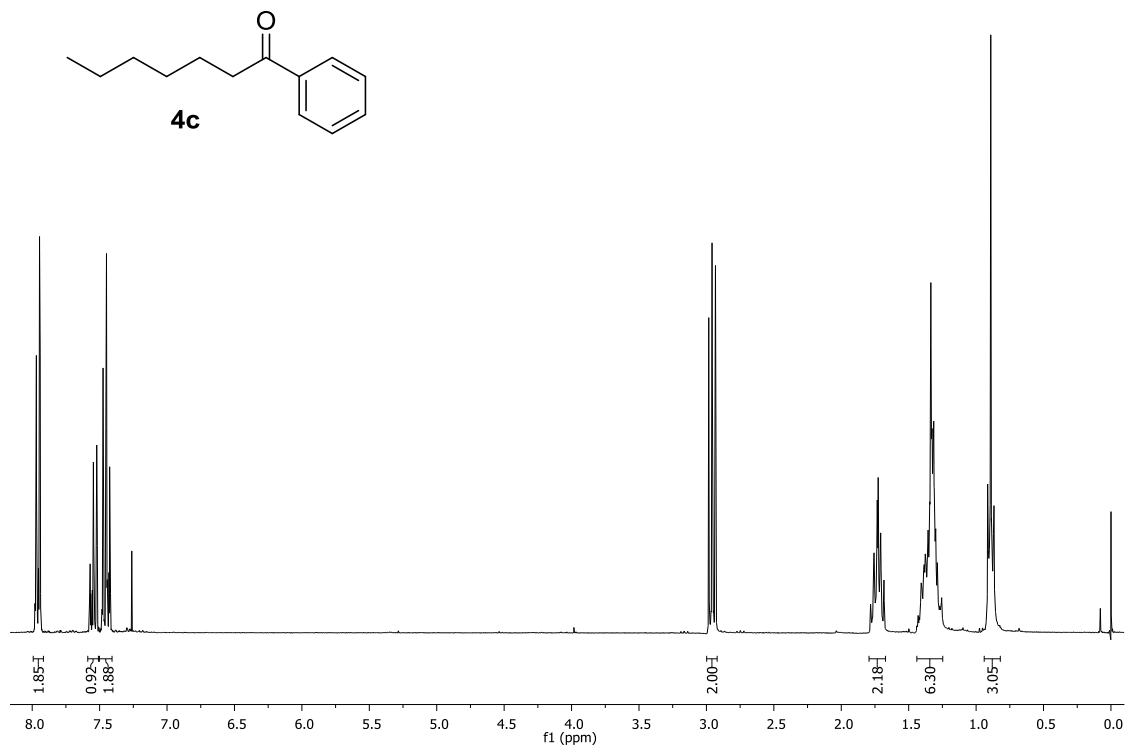


Figura 48. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona 4c.

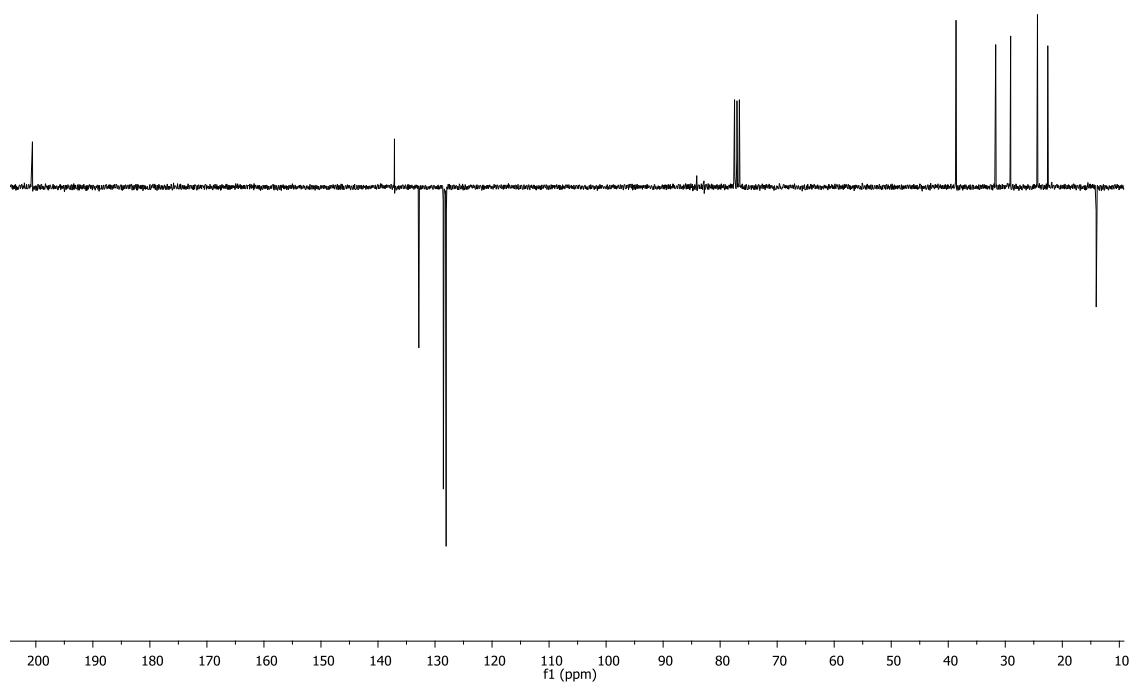


Figura 49. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (APT) a 75 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona 4c.



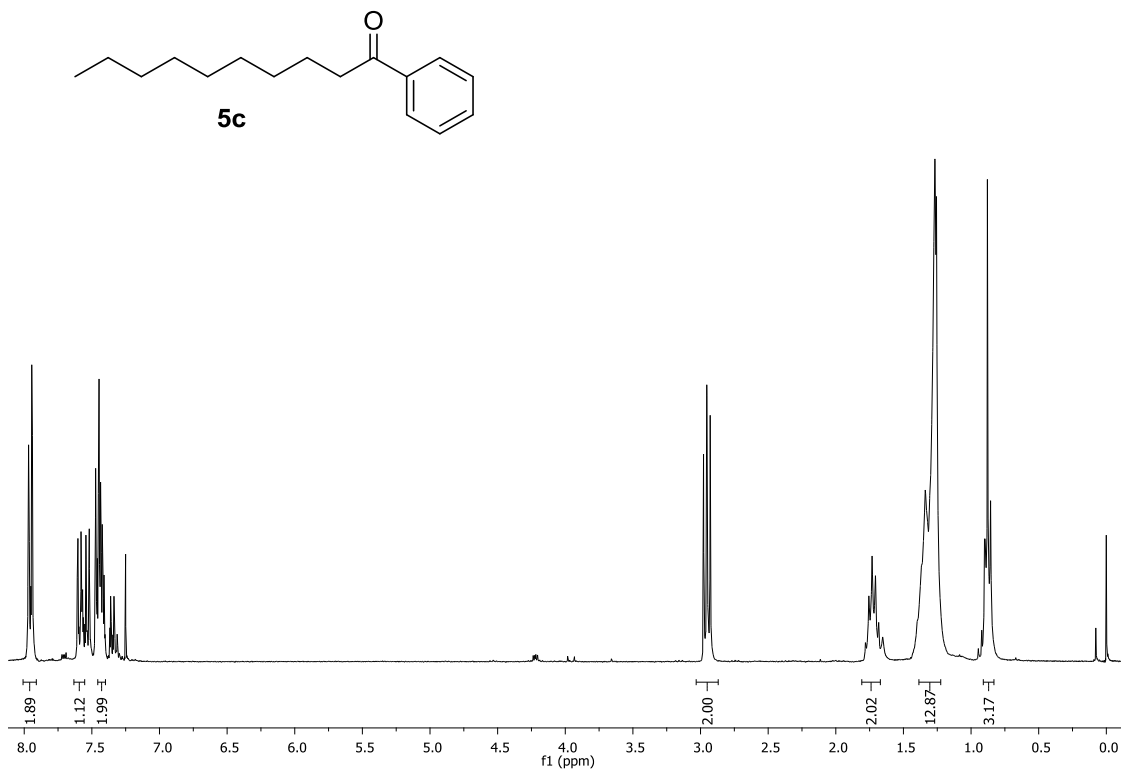


Figura 50. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da cetona **5c**.

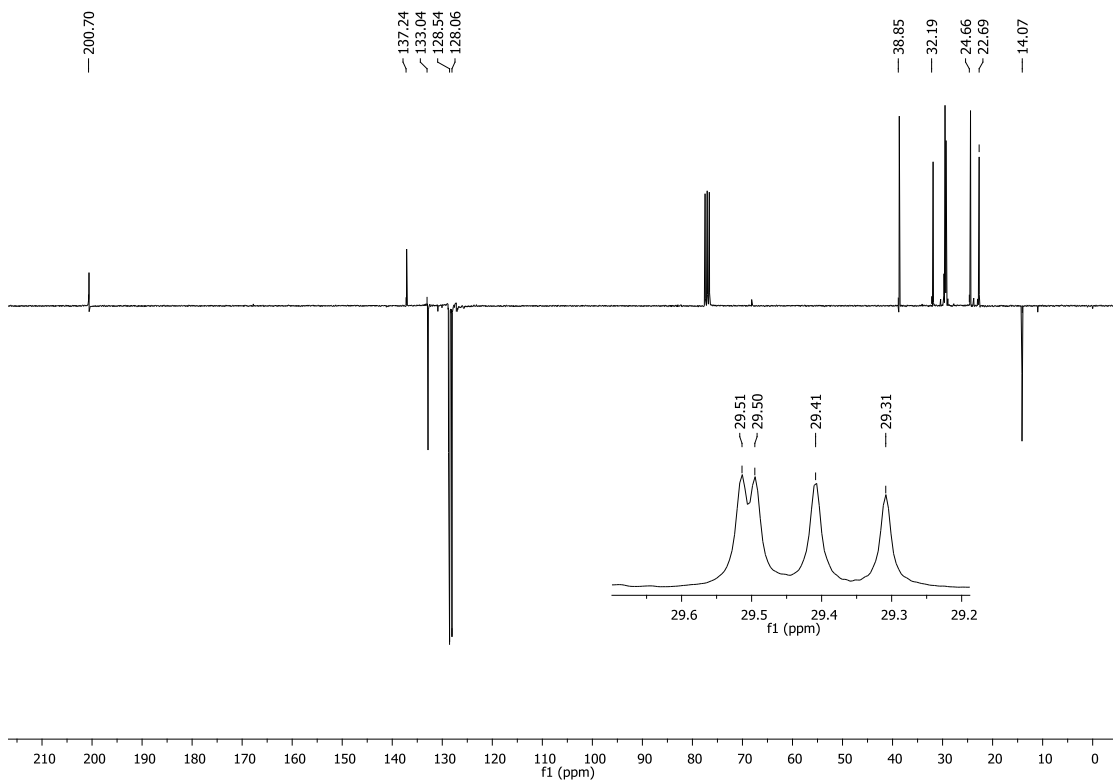


Figura 51. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (APT) a 75 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da cetona **5c**.

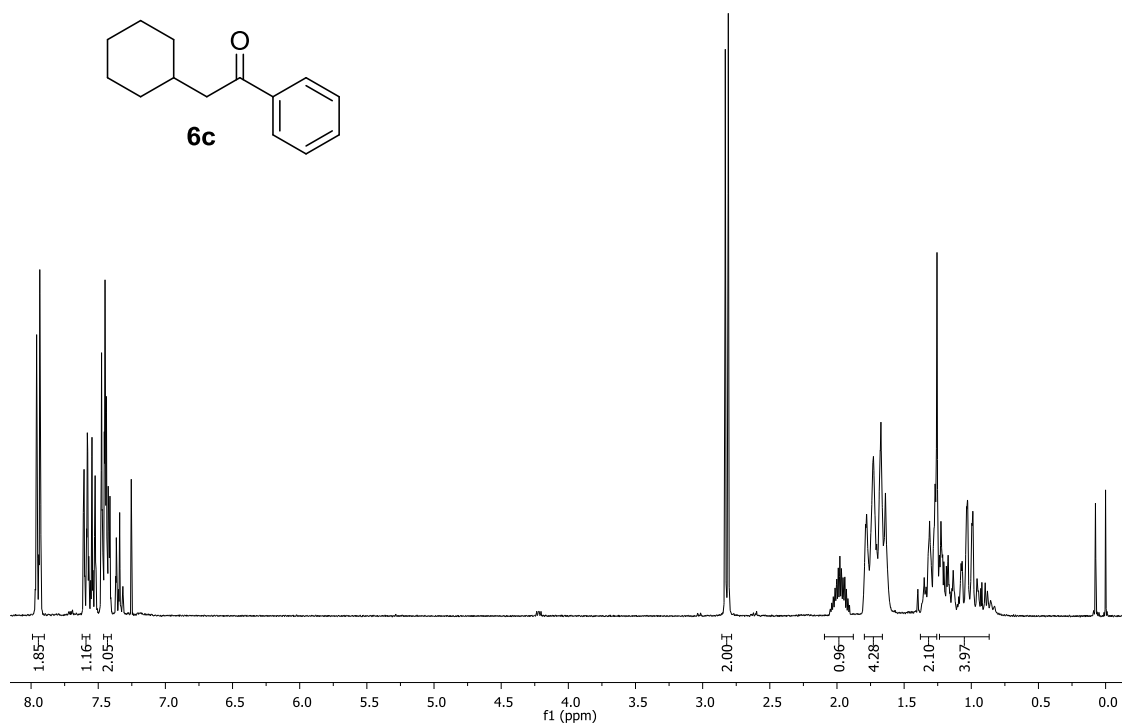


Figura 52. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona **6c**.

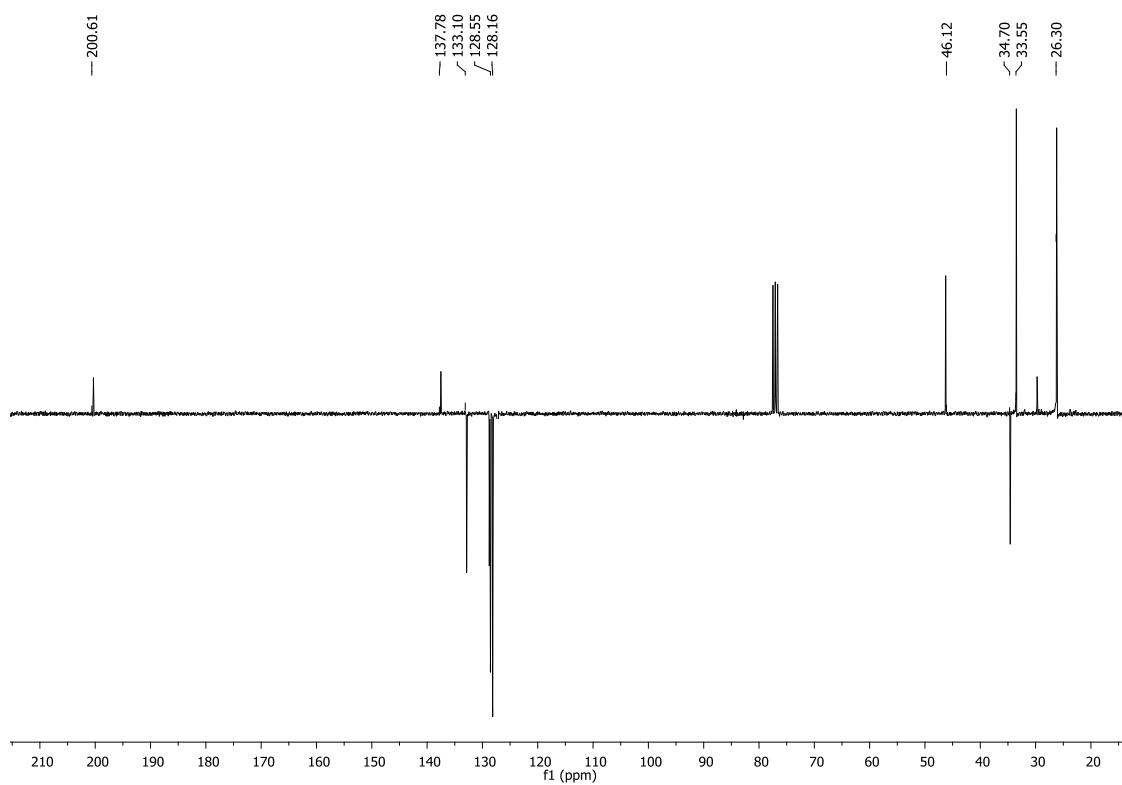


Figura 53. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (APT) a 75 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona **6c**.

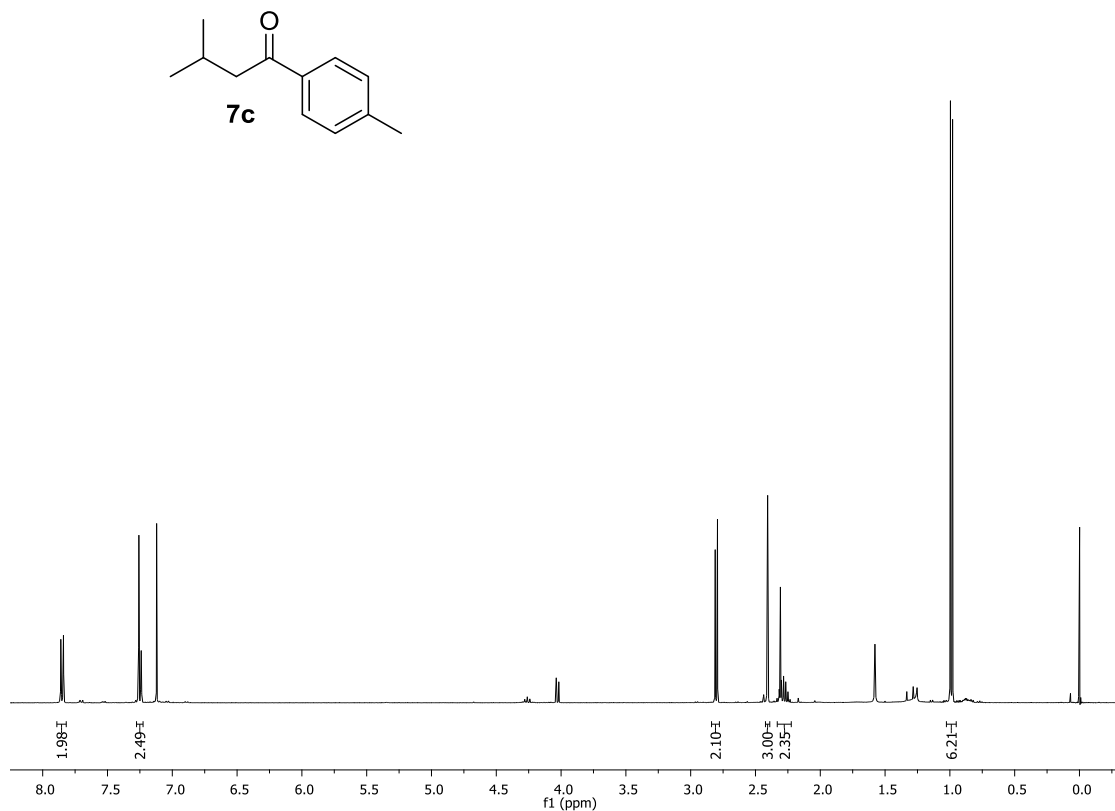


Figura 54. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona 7c.

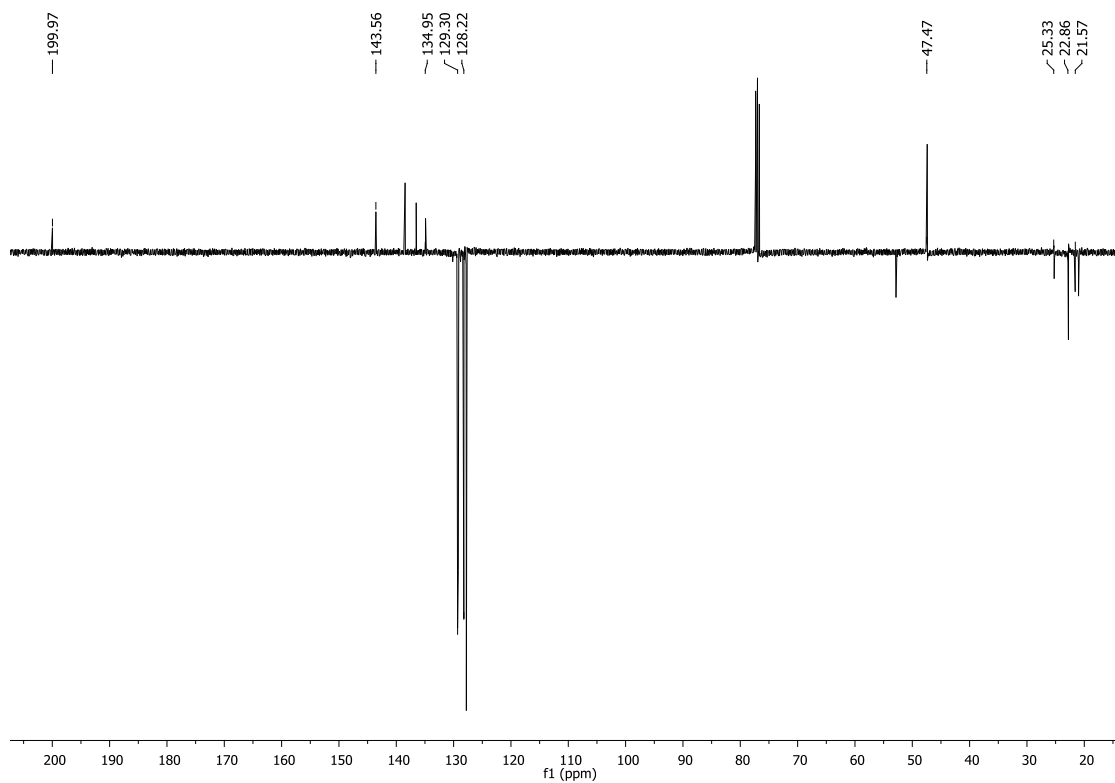


Figura 55. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (APT) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona 7c.

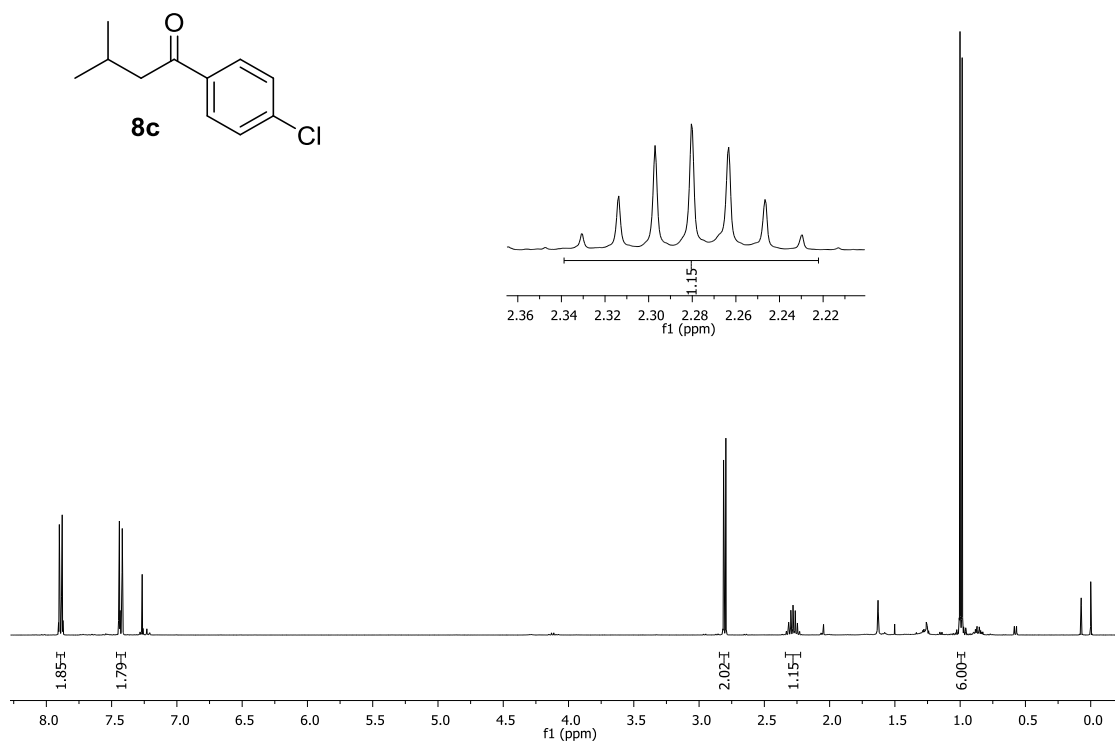


Figura 56. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da cetona **8c**.

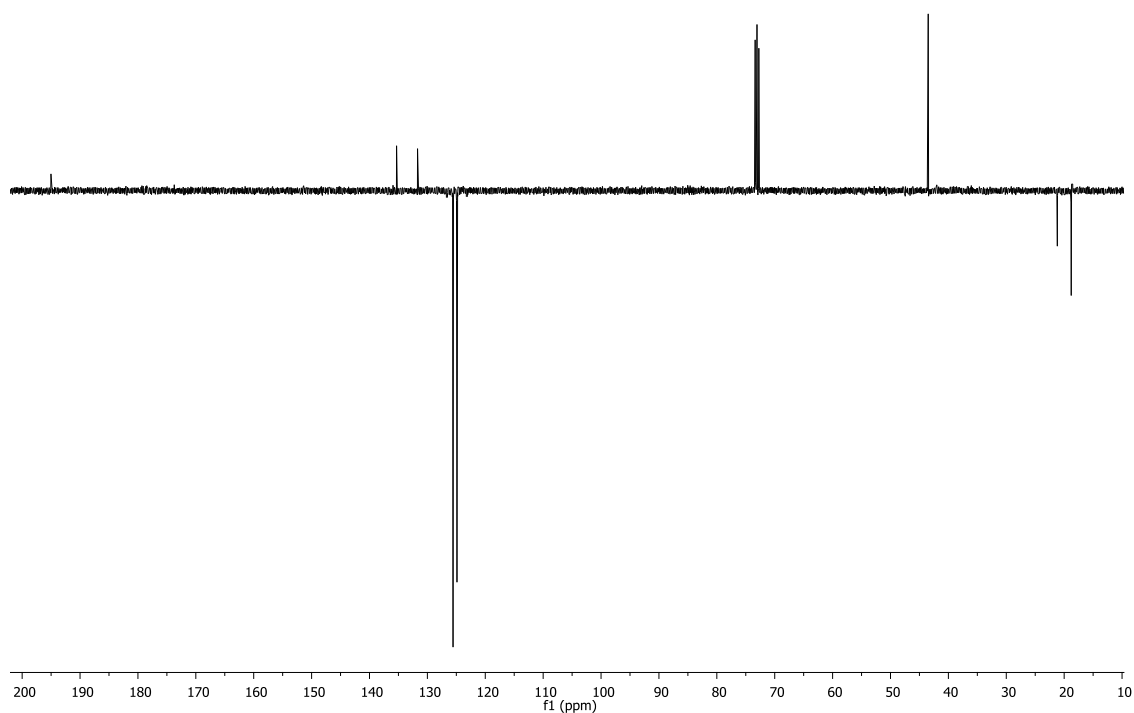


Figura 57. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (APT) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  da cetona **8c**.



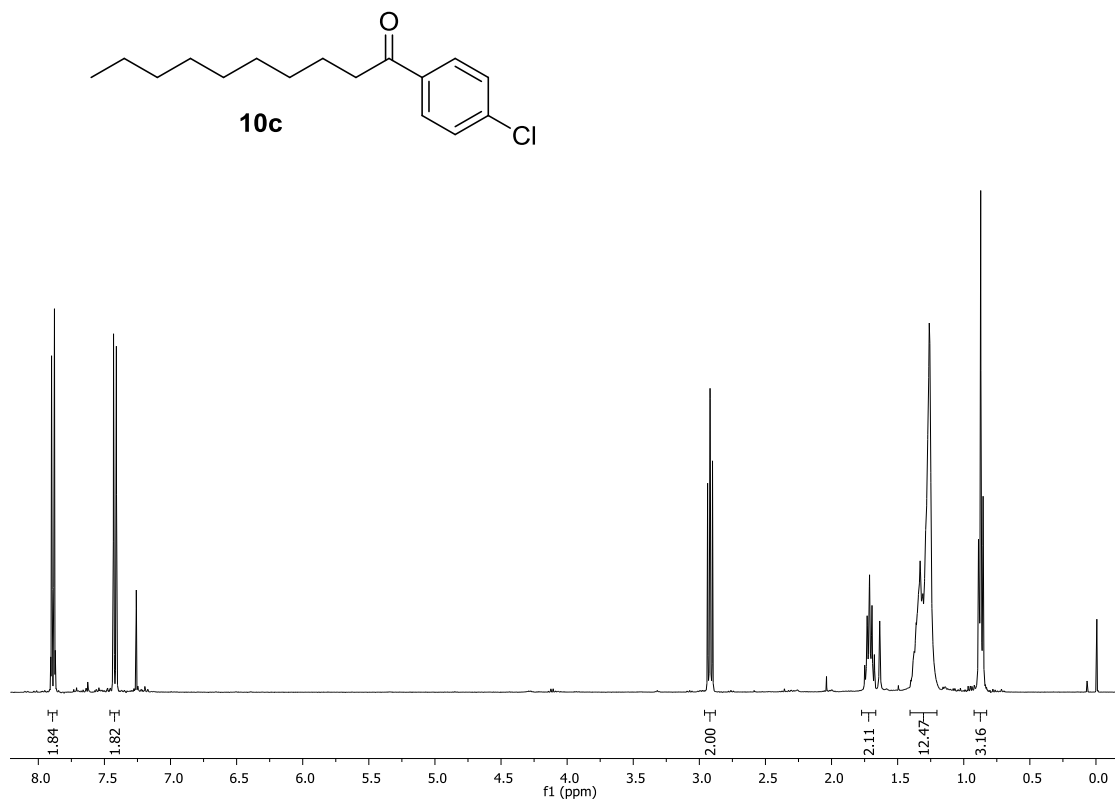


Figura 60. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona 10c.

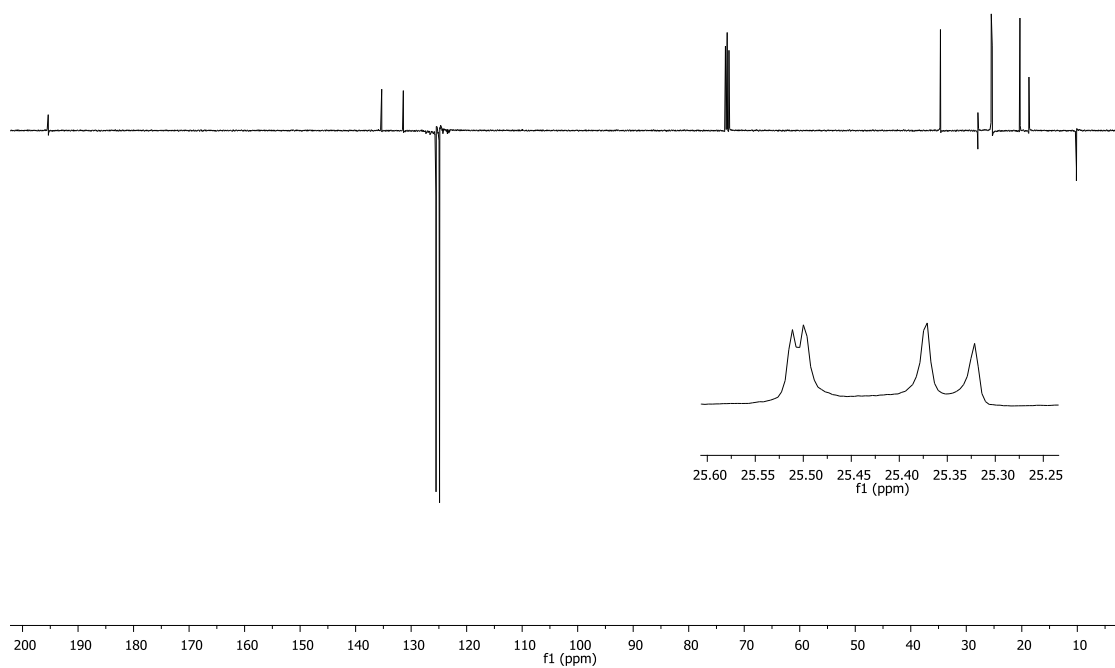


Figura 61. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (APT) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona 10c.

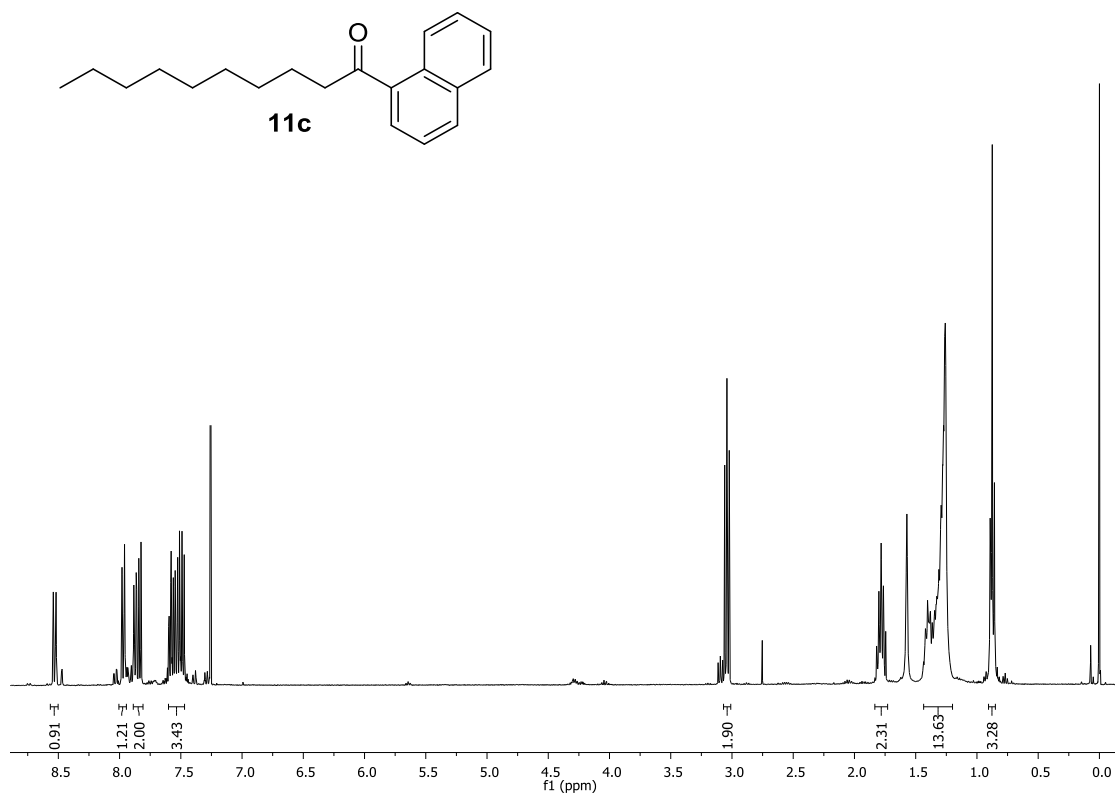


Figura 62. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona 11c.

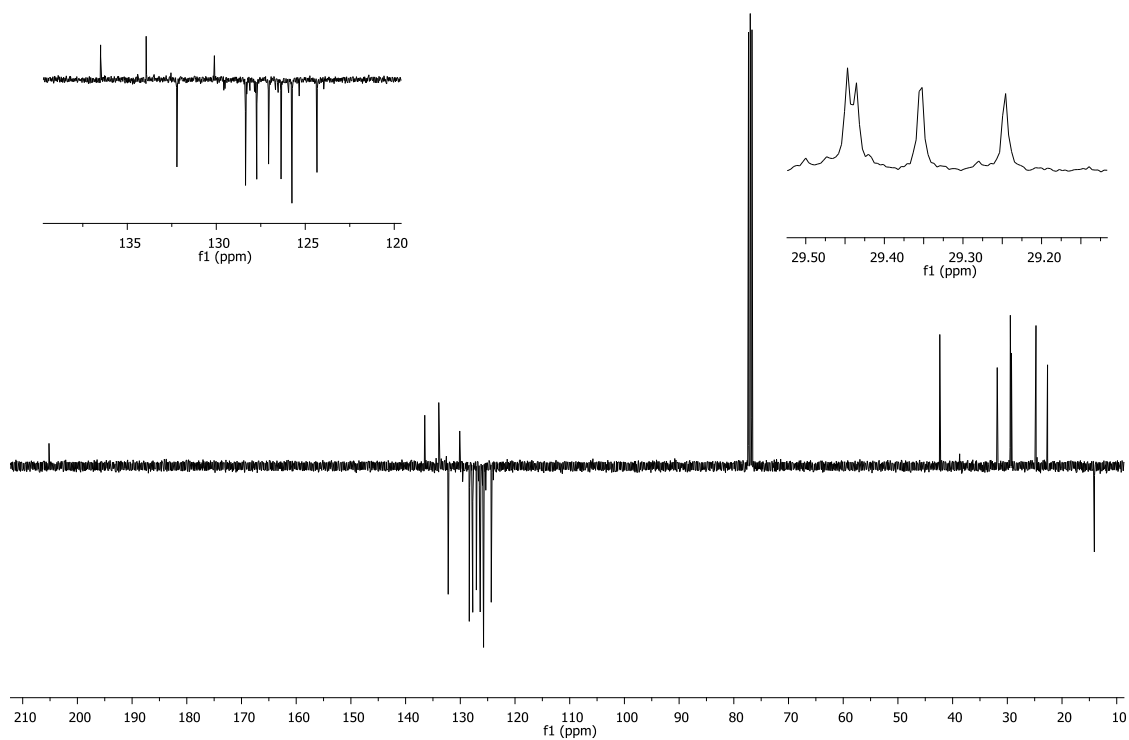


Figura 63. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (APT) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> da cetona 11c.